Guía de PRÁCTICA CLÍNICA para el DIAGNÓSTICO y TRATAMIENTO de la LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA y el LINFOMA LINFOCÍTICO de CÉLULAS PEQUEÑAS

2024

GELLC
Grupo Español de
Leucemia Linfocítica Crónica

Esta guía de práctica clínica ha sido elaborada
y cuenta con el aval científico del GELLC
(Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica)

Secretaría Científica de GELLC
C/ Panamá nº10, 1ºD
28036, Madrid
gerente@gellc.es
Tel.: (+34) 91 319 57 80 – Fax: (+34) 91 391 33 83

Diseño, Composición y Maquetación: Treelogy Medical Marketing S.L. (2024)
Impreso en España / *Printed in Spain*
ISBN: 978-84-09-58591-5
Depósito Legal: M-4306-2024

COORDINACIÓN

Marta Crespo Maull. *Laboratorio de Hematología Experimental, Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.*

Ángeles Medina Pérez. *Servicio de Hematología, Hospital Costa del Sol, Málaga.*

Ana Muntañola Prat. *Servicio de Hematología, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona.*

AUTORES

Pau Abrisqueta Costa. *Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.*

Miguel Alcoceba Sánchez. *Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca.*

Francesc Bosch Albareda. *Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.*

Julio Delgado González. *Servicio de Hematología, Hospital Clínic, Barcelona.*

Javier de la Serna Torroba. *Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

Blanca Espinet Solà. *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Barcelona.*

Marcos González Díaz. *Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca.*

José Ángel Hernández-Rivas. *Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.*

Javier Loscertales Pueyo. *Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.*

Ángel Ramírez Payer. *Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.*

Alicia Serrano Alcalá. *Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia.*

Mª José Terol Casterá. *Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia.*

Lucrecia Yáñez San Segundo *Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

ABREVIATURAS

ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina.

AHAI(c): anemia hemolítica autoinmune (por anticuerpos calientes).

APSR: aplasia pura de serie roja.

ASH: *American Society of Hematology.*

BCR: receptor de células B.

CAR-T: células T con receptores quiméricos de antígenos.

CIRS: *cumulative illness rating score.*

CRS: síndrome de liberación de citocinas (*cytokine release syndrome*).

CVAD: ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dexametasona.

del: deleción.

EA(s): efecto(s) adverso(s).

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group.*

EMR: enfermedad mínima residual.

ERIC: *European Research Initiative on CLL.*

ESMO: *European Society for Medical Oncology.*

FA: *flutter* auricular.

FCR: fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.

FISH: hibridación *in situ* fluorescente.

GBMH: Grupo de Biología Molecular en Hematología.

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.

GELLC: Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica.

Hb: hemoglobina.

HTA: hipertensión arterial.

HR: *hazard ratio.*

iBCL2: inhibidores de linfoma de células B 2.

iBTK: inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton.

IC: intervalo de confianza.

ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*).

IEF: inmunoelectroforesis.

IGHV: región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas.

IGHV-NM: pacientes con IGHV no mutada.

IGHV-M: pacientes con IGHV mutada.

iPI3K: inhibidores de fosfoinositol-3-quinasa.

IPS-E: *International Prognostic Score for Early-stage CLL.*

iQMT: inmunoquimioterapia.

IR: ibrutinib-rituximab.

iwCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia.*

LBDCG: linfoma B difuso de células grandes.

LBM: linfocitosis B monoclonal.

LDH: lactato deshidrogenasa.

LEF1: *lymphoid enhancer-binding factor 1.*

LH: linfoma de Hodgkin.

LLC-IPI: índice pronóstico internacional

para la LLC.

LLC (R/R): leucemia linfocítica crónica (en recaída/refractaria).

LLCP: linfoma linfocítico de células pequeñas.

MO: médula ósea.

mut: mutación.

NAI: neutropenia autoinmune.

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network.*

NGS: secuenciación masiva de última generación.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: *odds ratio.*

ORL: otorrinolaringología.

ORR: tasa de respuesta objetiva.

PCR: proteína C reactiva.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PET/TAC: tomografía por emisión de positrones/tomografía axial computarizada.

PTI: trombocitopenia inmune.

RB: rituximab-bendamustina.

RC: respuesta completa.

RCD: rituximab, ciclofosfamida y dexametasona.

R-CHOP: rituximab-ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona.

RCi: RC incompleta.

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer.

R-EPOCH: rituximab-etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorrubicina.

RG: respuesta global.

RP: respuesta parcial.

RP-L: respuesta parcial con linfocitosis.

R/R: recaídos/refractarios.

Rx: radiografía.

SEHH: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

SG: supervivencia global.

SLP: supervivencia libre de progresión.

SLT: síndrome de lisis tumoral.

SP: sangre periférica.

SR: síndrome de Richter.

SUVmáx: *maximum standardized uptake value.*

TCD: test de Coombs directo.

TPT: tiempo hasta el primer tratamiento.

TRG: tasa de respuesta global.

TTNT: tiempo hasta el siguiente tratamiento (*time to next treatment*).

VHB/VHC: virus de la hepatitis B/C.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la forma más frecuente de leucemia en los adultos de los países occidentales, tanto en términos de incidencia como prevalencia, donde representa alrededor del 30% de las leucemias. La LLC es más habitual en hombres que en mujeres, con una proporción de 2:1[1,2]. Se considera una enfermedad de adultos mayores, con una edad mediana en el momento del diagnóstico de 72 años, aunque alrededor del 10% de los pacientes son menores de 55 años[3]. La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) analizó la incidencia de las neoplasias linfoides, entre los años 2002 y 2013. La tasa de incidencia cruda fue de 4,92 y la estandarizada por edad de 5,61 (por 100.000 habitantes y año)[4]. Existe una susceptibilidad genética heredada para la LLC, con un riesgo de seis a nueve veces mayor para los familiares de pacientes con LLC[3].

Esta guía, elaborada por el Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC), es una actualización sobre aspectos relevantes en la LLC, con el objetivo de:

- Facilitar y ayudar a los hematólogos en el proceso diagnóstico de la enfermedad y en la búsqueda de factores pronósticos y predictivos de respuesta.
- Establecer recomendaciones terapéuticas que puedan ser utilizadas para la elección del mejor tratamiento en cada tipo de paciente.
- Homogeneizar el manejo de la LLC y facilitar la equidad en los distintos centros hospitalarios, con relación a la utilización de los diversos regímenes de tratamiento disponibles.

2. METODOLOGÍA

De acuerdo al nivel de evidencia y siguiendo los criterios establecidos por la *Agency for Health Research and Quality*[5], las referencias obtenidas se clasificaron en:

- Nivel IA: metaanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.
- Nivel IB: al menos, un ensayo controlado aleatorizado.
- Nivel IIA: al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.
- Nivel IIB: al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes.
- Nivel III: estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.
- Nivel IV: documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

Las recomendaciones que se obtuvieron se clasificaron según los criterios del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)[6]:

- Categoría 1: la evidencia disponible es de calidad alta (grado 1) y existe consenso entre los expertos.
- Categoría 2A: la evidencia disponible es de calidad moderada (grado 2) y existe consenso unánime entre los expertos.
- Categoría 2B: la evidencia disponible es de calidad moderada (grado 2) y no existe consenso unánime entre los expertos.
- Categoría 3: la evidencia disponible es de cualquier grado, pero no existe consenso entre los expertos.

3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de **LLC** requiere la presencia en sangre periférica de 5 x 10^9/L linfocitos B clonales mantenidos al menos 3 meses. La clonalidad de los linfocitos B debe ser demostrada por citometría de flujo. La presencia de una citopenia causada por un infiltrado típico en médula ósea (MO) establece el diagnóstico de LLC, independientemente del número de linfocitos circulantes o de la afectación ganglionar existente[1].

La LLC y el **linfoma linfocítico de células pequeñas** (LLCP) son la misma enfermedad con formas de presentación diferente, por lo que deben tratarse de la misma forma. Para el diagnóstico de LLCP, se requiere la presencia de linfadenopatías, hepatoesplenomegalia o infiltración medular por linfocitos B clonales con un patrón y fenotipo característico de la LLC, la ausencia de citopenias causadas por un infiltrado medular clonal y que el número de linfocitos B clonales en sangre periférica sea inferior a 5 x 10^9/L. En esta entidad, el diagnóstico debe ser confirmado mediante biopsia ganglionar o de otros tejidos.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su 5ª edición reconoce dos tipos de **linfocitosis B monoclonal** (LBM) relacionadas con la LLC[7]:

- LBM de bajo recuento: expansión clonal de células B clonales con fenotipo característico de LLC inferior a 0,5 x 10^9/L, sin otras características diagnósticas de síndrome linfoproliferativo. El límite arbitrario de esta cifra está basado en la distribución de recuentos de células B clonales en estudios poblacionales en comparación con cohortes clínicas.
- LBM tipo LLC/LLCP: células B monoclonales con fenotipo característico de LLC ≥0,5 x 10^9/L, pero con recuento total <5 x 10^9/L sin otras características clínicas que lleven al diagnóstico de LLC o LLCP. El umbral de <5 x 10^9/L es arbitrario, pero identifica un grupo con una menor probabilidad de progresar hasta requerir tratamiento en comparación con individuos con recuentos de células B entre 5-10 x 10^9/L al diagnóstico.

3.1 Inmunofenotipo

Las células de la LLC expresan antígenos propios de linfocitos B como CD19 y CD20 y co-expresan antígenos como CD5 y CD23. Los niveles de las inmunoglobulinas de superficie, CD20 y CD79b son característicamente bajos comparados con los encontrados en las células B normales u otros síndromes linfoproliferativos. Un estudio reciente ha confirmado que un panel de CD19, CD5, CD20, CD23, K y λ es suficiente para establecer el diagnóstico. En casos dudosos, marcadores como CD43+/-, CD79b-, CD81+, CD200++ y CD10- pueden ayudar a definir el diagnóstico. En los exámenes histológicos, la expresión de *lymphoid enhancer-binding factor 1* (LEF1) junto a los otros marcadores puede ayudar al diagnóstico de infiltración por LLC[8,9].

3.2 Estudios citogenéticos

- Hibridación *in situ* fluorescente (FISH): un 80% de pacientes presenta alteraciones citogenéticas detectadas por FISH[10]. Por orden de frecuencia y de mejor a peor pronóstico, encontramos las deleciones del brazo largo del cromosoma 13 (del(13q14)), seguida de la trisomía del cromosoma 12 y las deleciones del brazo largo del cromosoma 11 (del(11q)) y del brazo corto del cromosoma 17 (del(17)(p13)).

  Las guías actuales del *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL)[1] establecen el FISH con las 4 sondas como test obligado para orientar el pronóstico de los pacientes que van a recibir tratamiento, tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos. Del mismo modo, las guías de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO)[3] recomiendan realizar FISH solo para la detección de del(17p) (y el análisis de mutaciones en *TP53*) antes del inicio de tratamiento y establecen como técnica adicional deseable la realización de un FISH más extenso para el estudio de las otras alteraciones citogenéticas.

- Cariotipo: la estimulación apropiada de las células de LLC *in vitro* ha permitido mejorar el rendimiento del cariotipo convencional e identificar alteraciones cromosómicas adicionales con posible significado pronóstico[11,12]. Aunque el cariotipo complejo (CK, generalmente definido como la presencia de ≥3-5 alteraciones cromosómicas)[13] puede conllevar significado pronóstico adverso, no se recomienda su realización en la práctica diaria porque son necesarios más datos de estudios prospectivos para validar dicho valor pronóstico. Sin embargo, el grupo ERIC (*European Research Initiative on CLL*) recomienda realizar siempre estudios citogenéticos en el seno de ensayos clínicos y favorecer la inclusión de pacientes con CK u otras alteraciones con potencial significado clínico en ensayos, especialmente aquellos con terapias dirigidas[14].

  La detección de translocaciones propias de otros síndromes linfoproliferativos, como la t(11;14) o t(14;18) mediante cariotipo o FISH facilita el diagnóstico de linfoma del manto o el linfoma folicular, aunque no excluye en todos los casos el diagnóstico de LLC.

3.3 Estudios moleculares (sangre periférica)

Los avances en las técnicas de secuenciación masiva en los últimos años han permitido numerosos progresos en el conocimiento de las alteraciones genéticas presentes en la LLC. Aunque no se ha detectado ningún gen alterado patognomónico de la enfermedad y la densidad de alteraciones por caso es relativamente baja comparada con otras enfermedades neoplásicas, se han descrito más de 200 genes alterados de forma recurrente, afectando la mayoría a porcentajes de pacientes muy bajos[15,16]. Actualmente, el conocimiento sobre el impacto pronóstico y predictivo de la mayoría de alteraciones genéticas es limitado[17], y en la práctica clínica se recomienda únicamente la detección de las mutaciones de *TP53* y la determinación del estado mutacional de la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV), así como las mutaciones que confieren resistencia a tratamientos dirigidos contra inhibidores de BTK y BCL2.

3.3.1 Mutaciones de *TP53*

Las alteraciones del gen *TP53,* ya sean en forma de mutaciones puntuales o del(17p), presentan valor predictivo al tratamiento y, por tanto, es recomendable que todos los centros que diagnostiquen LLC incorporen el estudio de mutaciones de *TP53* en sus estudios moleculares rutinarios antes de iniciar cada línea de tratamiento, ya sea por Sanger o mediante secuenciación masiva de última generación (NGS)[18]. Para más detalles metodológicos, se pueden consultar las guías publicadas recientemente por el Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH) de la SEHH[19].

Los pacientes que presentan del(17p) y/o mutación de *TP53* presentan peores respuestas a la inmunoquimioterapia (iQMT) convencional[20-22], y presentan mejores resultados cuando se usan fármacos inhibidores del receptor de células B (BCR) o de BCL2, aunque peores que los pacientes sin alteraciones de *TP53*[23-24]. Finalmente, se ha demostrado que la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de los pacientes que presentan del(17p) y aquellos con mutaciones de *TP53* en ausencia de del(17p), es similar[25]. Por ello, tanto la evaluación de la del(17p), como de las mutaciones de *TP53* son obligadas antes de iniciar la primera y subsiguientes líneas de tratamiento. Si bien su incidencia al diagnóstico es relativamente baja (<10%), su frecuencia aumenta con la evolución de la enfermedad (10-15% al primer tratamiento, 30-40% en la progresión o recaída y hasta el 50-65% en la transformación a síndrome de Richter)[26], por lo que debe repetirse su determinación antes de iniciar cada línea subsiguiente de tratamiento.

3.3.2 Estado mutacional de IGHV

Las recomendaciones actuales del iwCLL y ESMO incluyen determinar el estado mutacional de IGHV antes de iniciar el primer tratamiento, teniendo en cuenta que su valor no varía durante el curso de la enfermedad[1,3]. El estado mutacional de IGHV permite estratificar a los pacientes con LLC en dos grupos principales: pacientes no mutados (IGHV-NM), con una identidad con la línea germinal igual o superior al 98%, y los pacientes mutados (IGHV-M) con una identidad menor al 98%.

El estado mutacional de IGHV tiene valor pronóstico, siendo los pacientes con IGHV-NM los que presentan un menor tiempo hasta el primer tratamiento (TPT)[27,28]. En el caso de transformación de la LLC a linfoma de alto grado (síndrome de Richter), se recomienda analizar el reordenamiento de IGH en la biopsia para comprobar si el linfoma está o no clonalmente relacionado con la LLC, lo que sucede en la mayoría de los casos[29]. Además, el estado mutacional de IGHV también tiene valor predictivo de respuesta a tratamiento (más detalle en las secciones 9 y 10 de esta guía). Alrededor de un 40% de los pacientes de LLC presentan secuencias de IGHV estereotipadas, casi idénticas, y se pueden clasificar en *subsets*, algunos de los cuales tienen valor pronóstico independiente del estado mutacional[30,31]. Actualmente el grupo ERIC recomienda informar al menos de los *subsets* con valor pronóstico demostrado, como son los *subsets* #2 (IGHV-NM y M; mal pronóstico), y #8 (IGHV-NM; mal pronóstico, riesgo de transformación a síndrome de Richter elevado)[31].

3.3.3 Mutaciones de *BTK, PLCG2 y BCL2*

Las mutaciones en los genes *BTK, PLCG2 y BCL2* constituyen el mecanismo más común de resistencia a tratamiento continuado con fármacos inhibidores de las proteínas BTK (mutaciones en *BTK* y/o *PLCG2*) y BCL2. En base a la evidencia actual, ante sospecha de progresión/no respuesta bajo inhibidores de BTK se recomienda el estudio mediante NGS de los exones 14-16 del gen *BTK* y de los exones 17-30 de *PLCG2*[19,32-34]. Por otra parte, las alteraciones en *BCL2* son especialmente frecuentes en pacientes con LLC que progresan tras tratamiento continuo con venetoclax. Ante sospecha de progresión/no respuesta bajo venetoclax se recomienda el estudio completo de la región codificante del gen *BCL2*[19,35].

3.4 Estudios en médula ósea

El grado y modelo de infiltración medular (difuso *vs.* no difuso) puede indicar la carga tumoral[36], pero su valoración no es requerida para el diagnóstico que se ha establecido por citometría en sangre periférica.

Se recomienda la realización de aspirado y/o biopsia de MO en el caso de pacientes con LLC/LLCP y citopenias de origen incierto:

- Para aclarar si son secundarias o no a infiltración medular antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento.
- En caso de persistencia de las mismas después de recibir terapia citotóxica, para distinguir si están relacionadas con dicho tratamiento o con persistencia de la enfermedad.

4. ESTADIAJE CLÍNICO

Existen dos sistemas ampliamente aceptados para su uso, tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos, las clasificaciones de Rai[37] y Binet[38]. Ambos se basan en datos provenientes de la exploración física y de parámetros de laboratorio, sin que requieran técnicas de imagen. Aportan información relativa a la carga tumoral y al pronóstico de los pacientes, pero no identifican los pacientes con un comportamiento agresivo, sobre todo en estadios iniciales, ni la posible respuesta a un determinado tratamiento. Ambos índices pronósticos se encuentran detallados en los **ANEXOS** de esta guía.

5. OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

Existen un gran número de biomarcadores que pueden añadir información pronóstica a los sistemas de Rai y Binet. Los más relevantes son el estado mutacional de IGHV, nivel de beta 2 microglobulina y la presencia de del(17p) y/o mutaciones de *TP53*. Basándose en estos últimos, se han desarrollado nuevos sistemas pronósticos basados en el análisis multivariante[28,39-41], los cuales son muy útiles para identificar tanto pacientes de alto riesgo, como aquellos de bajo riesgo, incluso dentro de estadios avanzados.

Entre ellos, cabe destacar el CLL-IPI[41] (detallado en los **ANEXOS**), que fue desarrollado con los datos de 4500 pacientes en la época del tratamiento con quimioterapia y con variables con valor pronóstico independiente, y que ha sido validado posteriormente en varios estudios[42-47]. Su mayor limitación es que no se ha demostrado todavía su utilidad con los nuevos tratamientos dirigidos a dianas específicas[48]. El análisis del CLL-IPI se recomienda para la valoración pronóstica de los pacientes si se dispone de los estudios moleculares necesarios.

Cabe destacar que la mayoría de los pacientes con LLC son diagnosticados en estadios iniciales. El curso clínico individual en estas etapas es heterogéneo y su probabilidad de necesitar tratamiento apenas se anticipa en el momento del diagnóstico. Por ello, se ha desarrollado un sistema pronóstico internacional para predecir el TPT en pacientes con LLC con enfermedad asintomática inicial (*International Prognostic Score for Early-stage CLL* [IPS-E][28]). Tres covariables se correlacionaron de manera consistente e independiente con el TPT: estado mutacional de IGHV, recuento absoluto de linfocitos superior a 15 x 10^9/L y presencia de adenopatías palpables. El IPS-E fue la suma de las covariables (1 punto cada una) y separó a los pacientes de bajo riesgo (puntuación 0), riesgo intermedio (puntuación 1) y alto riesgo (puntuación 2-3) que mostraban un TPT distinto. El riesgo acumulado de 5 años para el inicio del tratamiento fue del 8,4%, 28,4% y 61,2% entre los pacientes de riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto,

respectivamente. Por tanto, el IPS-E es un modelo de pronóstico simple y sólido que predice la probabilidad de que se requiera tratamiento en pacientes con LLC.

6. INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

Se debe iniciar tratamiento en los pacientes con enfermedad activa (tanto en primera línea como en las recaídas), definida por la presencia de uno de los siguientes criterios del iwCLL[1]:

- Insuficiencia medular progresiva, definida por la presencia o empeoramiento de anemia o trombocitopenia. Generalmente se utilizan valores de hemoglobina (Hb) <10 g/dL o plaquetas <100 x 10^9/L, pero en ocasiones pacientes con plaquetas <100 x 10^9/L pueden permanecer estables durante un largo periodo de tiempo, sin necesidad de tratamiento.
- Esplenomegalia masiva (>6 cm por debajo del reborde costal) progresiva o sintomática.
- Adenopatías de gran tamaño (>10 cm) o de crecimiento progresivo o sintomático.
- Tiempo de duplicación linfocitario ≤6 meses o incremento >50% de la linfocitosis en 2 meses (únicamente aplicable con linfocitosis >30 x 10^9/L). Se deben excluir otros factores que puedan explicar aumento en la cifra de linfocitos (infecciones, uso de esteroides, etc.).
- Anemia y/o trombocitopenias autoinmunes que no responden al tratamiento con corticoides.
- Afectación sintomática o funcional de otros órganos o tejidos: piel, riñón, pulmón.
- Pérdida de peso (>10% en 6 meses), astenia, (ECOG ≥2), fiebre >38°C (sin infección durante >2 semanas) o sudoración nocturna (>1 mes).

No constituyen criterios para iniciar tratamiento la hipogammaglobulinemia, las infecciones, la existencia de una paraproteína monoclonal, la presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo o la leucocitosis por sí sola.

Las segundas y sucesivas líneas de tratamiento deben iniciarse siempre que se reúnan los criterios de enfermedad activa detallados para la primera línea. No obstante, cuando el criterio de enfermedad activa no se ha resuelto con la primera línea y persiste un volumen de enfermedad notable, es razonable iniciar un nuevo tratamiento sin esperar a un criterio formal de progresión. Ello puede ser especialmente relevante con los nuevos agentes, en los que su suspensión puede ir seguida de una progresión muy acelerada.

7. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la siguiente tabla, se detallan las exploraciones o pruebas complementarias recomendadas en cada situación clínica: al diagnóstico o antes del inicio de tratamiento.

Tabla 1.

Estudios	Práctica general
Para establecer el diagnóstico:	
Historia clínica y exploración física	Siempre
Hemograma, examen frotis SP	Siempre
Inmunofenotipo de SP	Siempre
Antes de cualquier tratamiento:	
Historia clínica (comorbilidades)[a]	Siempre
ECOG, exploración física (medición adenopatías y visceromegalias)	Siempre
Bioquímica general[b]	Siempre
Test de Coombs directo	Siempre
Serología virus: VHB, VHC, VIH	Siempre
Aspirado/biopsia MO[c]	A veces
Rx tórax	Siempre
Ecografía abdominal/PET/TAC[d]	A veces
FISH: del(13q), del(11 q), +12, del(17p)	Siempre
Mutaciones de *TP53* (Sanger o NGS)	Siempre
Estado mutacional IGVH[e]	Siempre
Cariotipo convencional[f]	A veces

[a]Es conveniente aplicar la escala CIRS (porque es utilizada en la mayoría de ensayos clínicos y protocolos asistenciales; **ANEXO**) o cualquier otra escala de comorbilidad.

[b]Bioquímica, que incluirá: función renal con aclaramiento de creatinina, urato, bioquímica hepática, LDH, beta 2 microglobulina, dosificación de inmunoglobulinas, proteinograma (IEF en caso de componente monoclonal).

[c]Aspirado/biopsia MO: en caso de citopenias no aclaradas (ver apartado 3.4).

[d]La ecografía abdominal ayuda a valorar existencia de adenopatías y/o visceromegalias. Otra prueba de imagen como el TAC, no debe realizarse en estadios iniciales y puede valorarse en aquellos pacientes con alto riesgo de progresión, particularmente pacientes con del(17p) *o* del(11q) que cursan frecuentemente con adenopatías retroperitoneales, y siempre que exista una condición médica concomitante que lo aconseje. Asimismo, es obligatorio realizar un TAC toraco-abdomino-pélvico previo al inicio de tratamiento con inhibidores de BCL2 para estimar el riesgo de síndrome de lisis tumoral. El PET/TAC es útil en los casos de sospecha de síndrome de Richter.

[e]El estado mutacional de IGHV debe conocerse antes de iniciar el primer tratamiento. Como no varía a lo largo de la evolución de la enfermedad, no será necesario repetirlo en cada línea terapéutica sucesiva.

[f]Cariotipo convencional (estimulado con mitógenos) puede ser útil antes de recibir algún tratamiento, recomendable sobre todo en el seno de ensayos clínicos.

8. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

La evaluación de la respuesta se realizará a los dos meses de haber finalizado el tratamiento en el caso de los tratamientos finitos (combinaciones de venetoclax o iQMT) y, en el caso de los tratamientos continuados, se aconseja hacer la reevaluación a los 2 meses de haber alcanzado la máxima respuesta. Se evaluarán tanto criterios clínicos como analíticos. Salvo que el paciente esté dentro de un ensayo clínico o se precise por otra causa, no se recomienda el uso rutinario de evaluación de la respuesta medular (**Tabla 2**).

Tabla 2. Recomendaciones para la valoración de respuesta tras tratamiento

	Respuesta completa	Respuesta parcial	Enfermedad progresiva	Enfermedad estable
Tamaño ganglionar	Ninguno ≥1,5 cm	Disminución ≥50%	Aumento ≥50%	Sin cambios objetivos
Tamaño hígado/ bazo	Bazo <13cm Hígado normal	Disminución ≥50%	Aumento ≥50%	Sin cambios objetivos
Síntomas constitucionales	No	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Neutrófilos x10^9/L	>1,5	>1,5 o elevación >50%	Cualquiera	Cualquiera
Linfocitos	Normal	Disminución >50%	Aumento >50%	Sin cambios objetivos
Plaquetas x10^9/L	≥100	≥100 o elevación 50%	Descenso >50% por LLC	Sin cambios objetivos
Hemoglobina (g/dL)	≥11	≥11 o elevación ≥50%	Descenso ≥2 g/dL basal	Aumento <11 g/dL o <50% sobre basal, o descenso <2 g/dL

Examen de MO	Normocelular, no células LLC, no nódulos linfoides B	Células de LLC, o nódulos linfoides B o no realizada	Aumento ≥50% de células LLC	Sin cambios objetivos

La evaluación de la respuesta se define como sigue:

- RC: respuesta completa, debe reunir todos los criterios sin síntomas relacionados con LLC. La cifra de linfocitos debe ser <4 x 10^9/L.
- RCi: RC incompleta, reúne todos los criterios de RC, pero persiste anemia, trombopenia o neutropenia relacionada a toxicidad por drogas.
- Respuesta parcial con linfocitosis: igual que respuesta parcial, pero con persistencia de linfocitosis (en el caso de pacientes tratados con inhibidores de BTK).
- Enfermedad estable: pacientes que no han alcanzado una RC o RP y que no reúnen criterios de enfermedad progresiva (lo cual es equivalente a no respuesta).
- Recaída: evidencia de progresión de la enfermedad en un paciente que previamente había conseguido RC o RP durante 6 meses.
- Enfermedad refractaria: fallo a tratamiento (definido como toda respuesta que no sea RC o RP, por ejemplo, enfermedad estable, enfermedad progresiva, muerte por cualquier causa), o progresión dentro de los 6 primeros meses tras último tratamiento.
- Enfermedad mínima residual (EMR) no detectable: si hay <1 célula de LLC por 10000 leucocitos en sangre periférica. Si la EMR es no detectable en SP debe confirmarse en MO.

9. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

El objetivo ideal del tratamiento de la LLC consiste en prolongar la vida del paciente sin que ello repercuta en su calidad de vida. En este sentido, cabe recordar que, teniendo en cuenta el curso indolente de la enfermedad, la dificultad de alcanzar diferencias en la supervivencia global (SG) como objetivo primario de estudios de registro, ha resultado en que ésta ya no es requerida por las agencias regulatorias y se acepta la supervivencia libre de progresión (SLP) como variable subrogada, con las limitaciones que eso puede conllevar, ya que no siempre se traduce en una variable equivalente a la SG.

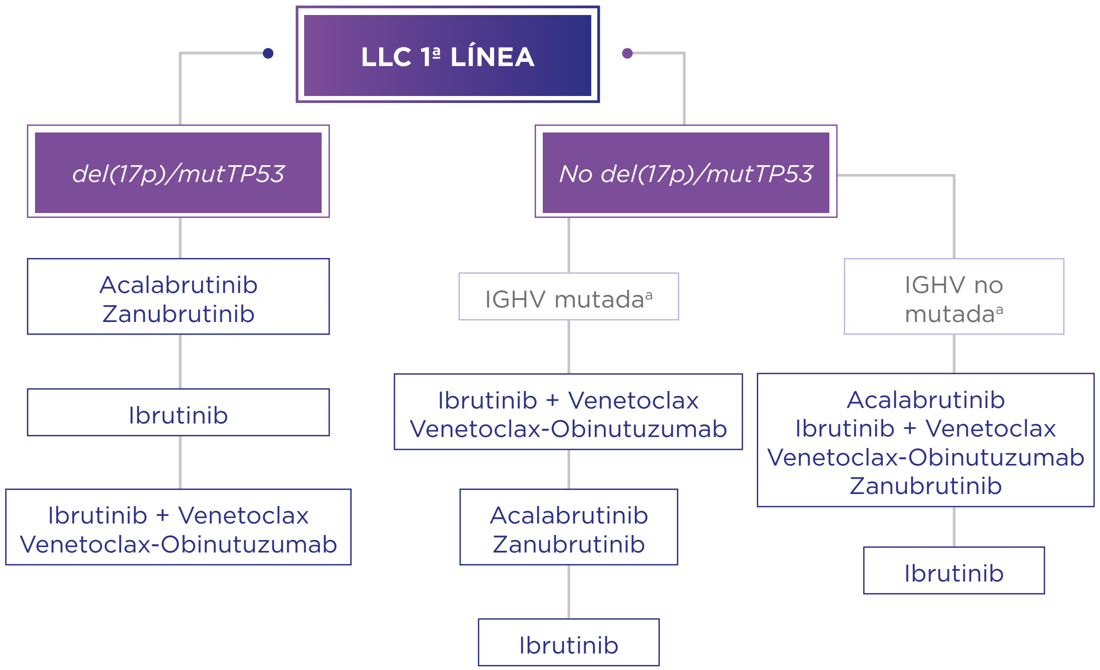
Dicho esto, los pacientes recibirán tratamiento cuando cumplan los criterios de enfermedad activa detallados anteriormente. Si el paciente es candidato a tratamiento, siempre que sea posible se incluirá en un ensayo clínico.

Las recomendaciones de tratamiento se basan en la presencia o no de factores pronósticos y predictivos adversos, tales como: del(17p), mutación de *TP53* y ausencia de mutaciones en IGHV, así como del estado funcional del paciente, la presencia de comorbilidades, los tratamientos concomitantes y la preferencia del paciente. Por todo ello, es imprescindible disponer de toda esta información antes de establecer cualquier indicación terapéutica.

En el **Algoritmo 1**, se esquematizan las recomendaciones de tratamiento de la LLC en primera línea. Las siguientes recomendaciones están basadas en la evidencia científica disponible, así como en la opinión consensuada de los miembros de la junta directiva del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Como criterio para posicionar unas opciones sobre otras, en ausencia de diferencias significativas entre dos opciones terapéuticas en términos de eficacia (SLP o SG) demostradas en ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, se han priorizado los datos de seguridad. Únicamente se proponen en el algoritmo las opciones

que a fecha de septiembre de 2023 se encuentran aprobadas y con precio de reembolso en nuestro Sistema Nacional de Salud.

Algoritmo 1. Tratamiento de primera línea



Nota: En pacientes muy frágiles, considerar tratamiento de soporte (clorambucilo, ciclofosfamida o corticoides).

Los esquemas de tratamiento están posicionados en cajas por orden de recomendación.

En las cajas en las que se incluye más de un esquema de tratamiento, dichos esquemas tienen **el mismo nivel de recomendación y están posicionados en orden alfabético**, a valorar según perfil de paciente.

[a]En pacientes no del(*17p*)/mut*TP53* e IGHV mutada, si no es posible administrar los tratamientos recomendados por cualquier circunstancia clínica, valorar esquema de inmunoquimioterapia adaptado a edad y/o comorbilidades (FCR/BR o clorambucilo-obinutuzumab).

El primer aspecto importante para destacar es que en todos los supuestos clínicos, **las terapias dirigidas se posicionan por delante de la iQMT**. De hecho, los ensayos en fase 3 publicados que han comparado las terapias dirigidas frente a la iQMT, han demostrado la superioridad de las primeras sobre la iQMT en todos los grupos de pacientes, incluyendo aquellos con edad avanzada, comorbilidades y especialmente en aquellos que presentaban marcadores pronósticos desfavorables como del(17p), mutación de *TP53* e IGHV no mutada. Por este motivo, ya no se recomienda el uso de la iQMT como primera opción terapéutica en ningún caso en nuestro medio, habiendo quedado relegada a situaciones donde no pueda emplearse otra alternativa terapéutica. Esta superioridad se manifiesta en términos de SLP y en algunos estudios incluso en SG, y revela el gran beneficio de los agentes dirigidos, fundamentalmente en aquellos casos de LLC con mayor riesgo biológico (IGHV no mutada y del(17p)/*TP53* mutado).

En pacientes *unfit*, en el estudio ALLIANCE (fase 3 que compara bendamustina-rituximab (RB) *vs.* ibrutinib *vs.* ibrutinib-rituximab (IR)), ya con un seguimiento de 55 meses, la mediana de SLP fue de 44 meses en el grupo de pacientes tratados con RB y no se alcanzó en los otros dos grupos. Las estimaciones de SLP a los 48 meses fueron del 47%, 76% y 76% para RB, ibrutinib e IR, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la SG entre los brazos (p=0,49)[49]. En el estudio fase 3 ILLUMINATE que compara ibrutinib-obinutuzumab frente a obinutuzumab-clorambucilo también en pacientes *unfit*, con una mediana de seguimiento de 45 meses, no se alcanzó la mediana de SLP en el brazo de ibrutinib-obinutuzumab. En este grupo, la SLP a los 42 meses fue del 74%, frente al 33% del brazo de iQMT[50]. En pacientes *fit,* los datos del estudio ECOG1912 demuestran la superioridad de ibrutinib-rituximab frente a fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR), tanto en términos de SLP como en SG, ya con una mediana de seguimiento de 70 meses. A los 5 años, la SLP fue del 78% para ibrutinib-rituximab frente al 51% con FCR (p<0,0001), y la SG del 95% frente al 89%, respectivamente (p=0,018)[51].

Por otro lado, respecto a los iBTK de segunda generación, en el estudio ELEVATE-TN (fase 3 que compara acalabrutinib-obinutuzumab *vs*. acalabrutinib *vs*. obinutuzumab-clorambucilo), con un seguimiento actualizado de 6 años, no se alcanzó la mediana de SLP en los brazos de acalabrutinib, y la SLP a los 72 meses fue del 78%, 62% y 17% para los brazos de acalabrutinib-obinutuzumab, acalabrutinib y obinutuzumab-clorambucilo, respectivamente[23]. En el estudio SEQUOIA, donde los brazos A y B comparan zanubrutinib frente a rituximab-bendamustina en pacientes con LLC previamente no tratados, con una mediana de seguimiento de 43,7 meses, no se alcanzó la mediana de SLP en el brazo de zanubrutinib, frente a 42,2 meses en el brazo de la iQMT (HR 0,42; IC 95% 0,28-0,63; p<0,0001)[52].

Finalmente, en cuanto a los inhibidores de BCL2, dos estudios fase 3 del grupo alemán han demostrado la ventaja de venetoclax, en concreto combinado con obinutuzumab durante 1 año de tratamiento, frente a esquemas de iQMT. En el CLL14, en pacientes *unfit*, con un seguimiento de 6 años, se alcanza una mediana de SLP de 76 meses frente a 36 meses con obinutuzumab-clorambucilo[24]. En el CLL13, en pacientes *fit*, con un seguimiento de 4 años, en el brazo de venetoclax-obinutuzumab no se alcanza la mediana de SLP y la SLP a los 4 años es del 81,8% frente al 62% con FCR y BR (mediana de SLP de 59,4 meses con iQMT)[53].

9.1 Pacientes con del(17p) y/o mutación de *TP53*

El primer nivel de decisión en el tratamiento de primera línea se basa en la presencia o no de la del(17p) y/o mutación de *TP53.*

Con los esquemas de iQMT clásicos, este grupo constituye el de peor pronóstico y, en nuestro medio (con acceso a otras opciones terapéuticas), estos no se consideran indicados en ningún caso. Aunque se trata de una situación poco frecuente en primera línea (por lo general <10%)[26], todos los estudios disponibles apoyan el uso de las terapias dirigidas frente a la iQMT[23,50-52,54]. De estas, las que parecen ofrecer mejores resultados, aún a falta de estudios comparativos directos, son los inhibidores de BTK (iBTK) administrados de forma indefinida hasta progresión o toxicidad.

Concretamente, con ibrutinib, en el estudio fase II de Ahn IE *et al*., que incluía 51 pacientes con del(17p) y/o mutación de *TP53*, con 5 años de seguimiento, la tasa de respuestas globales (RG) a los 6 meses fue del 95,8%, la SLP a los 5 años del 74,4% y la SG del 85,3%[55]. Más recientemente, se han presentado los resultados actualizados de este estudio, ya con una mediana de seguimiento prolongada de 10 años, en que las medianas de SLP y de SG para este subgrupo de pacientes han sido de 67 y 118 meses, respectivamente[56]. Asimismo, cuando se analizaron en conjunto los resultados de 89 pacientes con del(17p) y/o mutación de *TP53* tratados con ibrutinib incluidos en cuatro estudios en primera línea (RESONATE-2, ECOG-1912, ILLUMINATE y PCYC-1122e), se alcanzó una SLP y una SG del 79% y 88% a los 4 años, respectivamente[57]. En el estudio ALLIANCE, se encontró una SLP menos favorable para los pacientes con del(17p), con una SLP a los 2 años de aproximadamente el 75% para los regímenes de ibrutinib[49]. En el análisis final del estudio ILLUMINATE, al analizar el 65% de pacientes con alto riesgo biológico (definidos como IGHV no mutada, del(11q), del(17p) y mutación de *TP53*), con una mediana de seguimiento de 45 meses, la SLP fue significativamente mayor en el brazo de ibrutinib-obinutuzumab (SLP a los 42 meses del 70% frente al 12% en la rama de obinutuzumab-clorambucilo; HR 0,17; p<0,0001). De forma interesante, no hubo diferencias significativas en la SLP en el brazo de ibrutinib-obinutuzumab en función de la presencia o ausencia de alteraciones en 17p o *TP53*. (HR 0,93; p=0,895), con una SLP a los 48 meses del 77% y 74%, respectivamente[50].

Respecto a los iBTK covalentes de segunda generación, en el ELEVATE-TN (fase 3 que compara acalabrutinib, acalabrutinib-obinutuzumab y clorambucilo-obinutuzumab), los brazos que incluían acalabrutinib alcanzaban una SLP más prolongada en los pacientes con del(17p) respecto a 17,5 meses para la rama de obinutuzumab-clorambucilo. En la actualización presentada en la *American Society of Hematology* (ASH) en diciembre de 2023, con 6 años de seguimiento,

la tasa de SLP a los 72 meses fue del 56% en los dos brazos que incluían acalabrutinib, con o sin adición de obinutuzumab[23]. Hay que recordar que la combinación acalabrutinib-obinutuzumab no está financiada en nuestro país. Por último, en el estudio SEQUOIA, que incluye un brazo con la mayor cohorte reportada de pacientes con del(17p)/*TP53* mutado en primera línea (n=110), se alcanzó una SLP del 79,4% y una SG del 89,5% a los 42 meses de seguimiento con el tratamiento con el inhibidor de segunda generación zanubrutinib[52].

En cuanto a qué inhibidor de BTK priorizar, aunque globalmente ibrutinib presenta mayor robustez en los datos ya que tiene a su favor un mayor número de ensayos clínicos fase 3, mayor seguimiento y un mayor número de pacientes tratados[50-51,58-60], los iBTK de segunda generación, más selectivos, con menos inhibición sobre otras dianas *off-target* como acalabrutinib y zanubrutinib, ofrecen un mejor perfil de seguridad con menos porcentaje de efectos secundarios reportados, especialmente a nivel cardiovascular. Si bien es cierto que en primera línea no hay estudios comparativos directos, sí los hay en LLC en recaída. En este sentido, se han demostrado tasas más bajas de fibrilación auricular con acalabrutinib frente a ibrutinib (9% *vs.* 16%, en el estudio ELEVATE-RR, que incluyó pacientes con del(17p) y del(11q), con una mediana de seguimiento de 41 meses), sin diferencias en SLP (mediana de SLP de 38 meses en ambos brazos)[61,62]. Por otro lado, en el estudio ALPINE, que compara zanubrutinib frente a ibrutinib, la tasa de fibrilación auricular de cualquier grado también fue menor para el brazo de zanubrutinib (6,8% *vs.* 16,4%, con una mediana de seguimiento de 39 meses), así como la tasa de otros efectos cardíacos severos y eventos cardíacos que llevaron a la discontinuación[63,64]. Estos datos, sumados al resto de perfil de toxicidad presentado en estos dos estudios *head-to-head*, así como los datos ya publicados en varios estudios en vida real respecto al perfil de seguridad de los iBTK[65], se consideran suficientemente sólidos como para extrapolar los datos a la primera línea y posicionar los iBTK de 2ª generación como opción preferida. Por el momento, no hay datos suficientes para priorizar un iBTK de 2ª generación por delante del otro en este supuesto clínico y la decisión deberá tomarse en base a otros factores.

En cuanto a las terapias dirigidas, la otra familia de fármacos disponible es la de los inhibidores de BCL2. Actualmente, venetoclax es el único fármaco de este grupo aprobado y financiado en nuestro país, que debe administrarse en combinación con obinutuzumab o ibrutinib y con una duración limitada en el tiempo. En este sentido, se dispone de la opción de venetoclax-obinutuzumab con 12 meses de duración que, a partir de los datos del estudio CLL14 (fase 3, en pacientes *unfit* que compara venetoclax-obinutuzumab frente a clorambucilo-obinutuzumab), consigue alcanzar una mediana de SLP de 51,9 meses respecto a 76,6 meses en los pacientes sin alteraciones en 17p/TP53[24,54]. Por otro lado, si se considera segura la administración de ibrutinib, se puede optar por la combinación de ibrutinib-venetoclax con duración fija de 15 ciclos, que en base a los datos del estudio fase 2 CAPTIVATE, alcanza una SLP del 45% a los 54 meses, ya con un seguimiento de 5 años[66]. De cara a valorar la seguridad de este esquema, cabe señalar que la población de este estudio era *fit*, con una mediana de edad de 60 años (rango, 33-71) y presentó un buen perfil de seguridad, con una baja tasa de efectos adversos graves (≥ grado 3) y tan sólo un 5% de discontinuaciones por toxicidad[67]. En el estudio GLOW (fase 3, que compara ibrutinib-venetoclax frente a clorambucilo-obinutuzumab)[68,69] se excluyeron los pacientes con del17p/*TP53* mutado, por lo que no se detalla en este apartado. No obstante, cabe mencionar que presentó un peor perfil seguridad que el del estudio CAPTIVATE (incluyendo algunos efectos adversos cardíacos fatales), probablemente por el tipo de población incluida (mayor edad y con más comorbilidades), dato que debería tenerse presente a la hora de seleccionar entre una opción u otra de tratamiento. Por último, la combinación ibrutinib-venetoclax con duración guiada según la enfermedad mínima residual, que ha demostrado altas tasas de respuesta y SLP, no está aprobada en nuestro país, por lo que por el momento no puede recomendarse[70,71].

En resumen, a la vista de los resultados anteriormente expuestos, aunque no se dispone de comparaciones directas entre iBTK e iBCL2, y a la espera de los datos del CLL17 (comparación entre ibrutinib, ibrutinib-venetoclax y venetoclax-obinutuzumab), se considera que **los iBTK covalentes son la primera opción terapéutica en los pacientes con del(17p) y/o mutación de *TP53***, priorizando los de 2ª generación sobre ibrutinib. En aquellos casos en que no se considere adecuado el uso de un iBTK covalente de forma indefinida (fundamentalmente por cardiopatía severa, anticoagulación con riesgo de sangrado, antecedente hemorrágico grave, interacción farmacológica o negativa del paciente), se puede optar por las estrategias basadas en terapias combinadas y de duración finita que incluyen venetoclax. La iQMT no se considera una alternativa aceptable en este grupo.

9.2 Pacientes sin del(17p) ni mutación de *TP53*

En este subgrupo, el siguiente nivel de decisión se basará en el estado mutacional de IGHV**.**

9.2.1 Pacientes con IGHV mutada

Globalmente, este grupo constituye el de mejor pronóstico. En la mayoría de estudios, los pacientes con mutaciones en IGHV alcanzan tasas de SLP mayores que las de los no mutados (especialmente con iQMT y terapias finitas) o equiparables a estos si se emplean tratamientos indefinidos con iBTK.

En cuanto a los tratamientos finitos con iBCL2, en el CLL14 (fase 3, en pacientes *unfit* que compara venetoclax-obinutuzumab frente a clorambucilo-obinutuzumab), con un seguimiento de 6 años, en pacientes mutados para IGHV no se alcanzó la mediana de SLP, mientras que fue de 64,8 meses en los pacientes con IGHV no mutada. El perfil de seguridad fue muy manejable, siendo los principales efectos adversos de grado ≥3 los hematológicos, con una tasa mínima de efectos adversos tardíos, más allá de los 12 meses de tratamiento[24,54]. En el estudio CLL13 (fase 3, en población *fit* que compara FCR/BR, frente a rituximab-venetoclax, venetoclax-obinutuzumab y obinutuzumab-ibrutinib-venetoclax), la tasa de SLP a los 3 años con venetoclax-obinutuzumab fue del 93,6%, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a las otras opciones. En la actualización presentada en ASH de 2023 con una mediana de seguimiento de 50 meses, la SLP a los 4 años en pacientes con IGHV mutada fue del 81,8% para el brazo de venetoclax-obinutuzumab (significativamente mejor que con rituximab-venetoclax y con el brazo de iQMT, pero sin diferencias respecto al triplete)[53]. El perfil de seguridad fue manejable, con un 44,7% de efectos adversos graves reportados en el brazo de obinutuzumab-venetoclax, siendo las infecciones de grado ≥3 más frecuentes en los brazos de iQMT y del triplete. En relación con el uso de anti-CD20, obinutuzumab es preferible a rituximab en el contexto de primera línea. En este estudio se demostraron tasas más altas de enfermedad mínima residual (EMR) negativa con venetoclax-obinutuzumab (87%) que con venetoclax-rituximab (57%), que no fue más eficaz que la iQMT[72], lo que indica que obinutuzumab es probablemente un anticuerpo más potente que rituximab en la LLC y, de hecho, es como está financiado en nuestro país en primera línea. El papel de la combinación de un anti-CD20 con un iBTK es más ambiguo. Los datos más sólidos apoyan la adición de obinutuzumab a acalabrutinib, que mejoró la SLP a 5 años en un 12% en el estudio ELEVATE-TN[23] (aunque en nuestro país esta pauta no está financiada). En cambio, la adición de rituximab a ibrutinib no condujo a ninguna mejora de la SLP en 2 ensayos aleatorizados[59,73]. En cuanto a la otra terapia combinada finita aprobada, ibrutinib-venetoclax, los datos del estudio GLOW en pacientes *unfit* muestran una SLP a los 54 meses del 90% para pacientes IGHV mutados, respecto a un 59% en los no mutados[74].

Si bien es cierto que los resultados obtenidos con los tratamientos finitos en los pacientes con IGHV mutada son excelentes, es evidente que con las terapias indefinidas con los iBTK en monoterapia también se alcanza una eficacia muy elevada. Con ibrutinib, en el RESONATE-2, con 8 años de seguimiento, la SLP a los 7 años fue similar en pacientes mutados y no mutados para IGHV (68% y 58%, respectivamente), sin alcanzarse la mediana en ninguno de los dos

grupos[58]. En otros dos estudios fase 3 que incluían ibrutinib en alguno de los brazos de tratamiento, los pacientes mutados para IGHV presentaban tasas de SLP muy elevadas: 89% a los 48 meses con obinutuzumab-ibrutinib en el estudio ILLUMINATE[50] y 83% a los 5 años con ibrutinib-rituximab en el estudio ECOG1912[51].

Respecto a los iBTK de segunda generación, en el estudio ELEVATE-TN, de forma similar a lo que sucede con ibrutinib en el RESONATE-2, no se observaron diferencias significativas en la SLP según el estado mutacional de IGHV, ni en el brazo de acalabrutinib en monoterapia ni en el combinado con obinutuzumab[23]. Por último, con zanubrutinib en el estudio SEQUOIA, con una mediana de seguimiento de 43,7 meses, tampoco se hallaron diferencias significativas en SLP en función del estado de IGHV[52].

Basándonos en estos datos, la recomendación del GELLC en este grupo de pacientes con IGHV mutada es ofrecer en primer lugar una terapia combinada de duración fija, venetoclax-obinutuzumab o ibrutinib-venetoclax. No hay datos por el momento que permitan posicionar una opción por delante de la otra y se deberá individualizar caso a caso según el perfil de comorbilidades del paciente (que pueda hacer prever mayor toxicidad de una opción respecto a la otra debido al uso de iBTK), así como según la preferencia por un tratamiento exclusivamente oral, sin el riesgo de reacciones infusionales y con menos desplazamientos al hospital. Por último, parece que la SLP con la combinación venetoclax-obinutuzumab es menos prolongada en los casos con elevada masa tumoral inicial (componente adenopático importante) y en los que hay más riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) con venetoclax, por lo que podría ser otro elemento para ayudar a tomar la decisión terapéutica[23]. En este sentido, el uso de una primera fase de 3 meses con ibrutinib en la combinación ibrutinib-venetoclax permite disminuir el riesgo de SLT cuando llega el momento de iniciar la fase de *ramp-up* de venetoclax[67,68]. Dados los buenos resultados obtenidos, con tasas de SLP prolongadas y un importante tiempo hasta el siguiente tratamiento, no se considera necesario, de forma general, exponer a los pacientes a un tratamiento indefinido con un iBTK con el consiguiente riesgo de aumento de toxicidades y de aparición de mutaciones de resistencia.

Finalmente, en este grupo de pacientes (con IGHV mutada y ausencia de del(17p) y/o mutación de *TP53*), si no fuera posible administrar los tratamientos recomendados por cualquier circunstancia clínica o problemas de accesibilidad, podría valorarse algún esquema de iQMT según edad y comorbilidades:

- Pacientes *fit* <65 años: fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR), basado en el ensayo CLL8, con una mediana de seguimiento de 5,9 años, donde el 69% de los pacientes tratados con FCR permanecen vivos (*vs.* 62% de los tratados con FC) y, lo más importante, aquellos con IGHV mutada tienen una mediana de SLP no alcanzada, siendo las recaídas muy raras pasados los 9 años[75,76].
- Pacientes *fit* ≥65 años: rituximab-bendamustina (RB), según resultados del estudio CLL10 con una SLP en el grupo de FCR 53,6 meses frente a RB de 38,5 meses. En >65 años, SLP no alcanzada para FCR *vs.* 48,5 meses para RB sin significación estadística, por lo que RB sería el estándar para >65 años en pacientes sin comorbilidades y FCR para <65 años[77].
- Pacientes *unfit* (no candidatos a recibir FCR por estado general o comorbilidades): obinutuzumab-clorambucilo (en el ensayo CLL11 con una mediana de seguimiento de 60 meses, se observa una SLP del 25% y una SG del 66%)[78].

Ninguno de estos esquemas se considera una buena opción en pacientes con del(17p)/*TP53* mutado o IGHV no mutada y no aparecen recomendados en la guía.

En resumen, a la vista de los resultados anteriormente expuestos, aunque no se dispone de comparaciones directas entre iBTK e iBCL2, y a la espera de los datos del CLL17, se considera que **las terapias de duración fija con venetoclax** son suficientemente eficaces y presentan un perfil de seguridad favorable, por lo que **se posicionan como primera opción terapéutica en los pacientes con**

IGHV mutada sin del(17p) ni mutación de *TP53*. En aquellos casos en que no se considere adecuado el uso de ninguna de estas alternativas (venetoclax-obinutuzumab o ibrutinib-venetoclax), se posicionan en segundo lugar los iBTK de segunda generación, por delante de ibrutinib. Por último, en los pocos casos en que no fuera posible administrar ninguna de las opciones anteriores, podría considerarse el uso de iQMT adaptada según edad y comorbilidades (FCR, RB u obinutuzumab-clorambucilo).

9.2.2 Pacientes con IGHV no mutada

Este grupo de pacientes presenta un pronóstico intermedio, entre los casos con del(17p) y/o *TP53* mutado y los que tienen mutaciones en IGHV. Como ya se ha detallado previamente, en todos los estudios en que se comparan los iBTK frente a esquemas de iQMT, la ventaja en SLP favorece claramente a los primeros. Además, a diferencia de lo que sucede con los tratamientos finitos, en general, con todos los estudios de iBTK administrados de forma indefinida, los pacientes con IGHV no mutada presentan SLP similares a las de los mutados. Podría decirse que con los iBTK se vence en parte el mal pronóstico de este subgrupo reportado con la iQMT. En el RESONATE-2, como ya se ha mencionado, con 8 años de seguimiento, la SLP a los 7 años no presentó diferencias estadísticamente significativas entre pacientes mutados y no mutados para IGHV (68% y 58%, respectivamente), sin alcanzarse la mediana en ninguno de los dos grupos[58]. En el estudio ILLUMINATE, que incluía un 65% de pacientes de alto riesgo biológico, con una mediana de seguimiento de 45 meses, los pacientes no mutados presentaban una SLP a los 48 meses del 67% con obinutuzumab-ibrutinib, con una mediana no alcanzada[50]. Del mismo modo, en el estudio ECOG1912 que incluía pacientes *fit*, la SLP a los 5 años fue del 75% con ibrutinib-rituximab[51].

En cuanto a los iBTK de segunda generación, en el ELEVATE-TN con un seguimiento de 6 años, no se alcanzó la mediana de SLP para los pacientes con IGHV no mutada tratados con acalabrutinib o acalabrutinib-obinutuzumab, frente a una mediana de 22,2 meses para el brazo de obinutuzumab-clorambucilo. Cabe señalar que, con este seguimiento más prolongado, el brazo de acalabrutinib-obinutuzumab ofrece una mayor ventaja en cuanto a SLP frente a acalabrutinib en monoterapia (SLP a los 72 meses del 75% y del 60%, respectivamente, para pacientes con IGHV no mutada). Sin embargo, esta combinación no está financiada en nuestro medio y no se alcanzaron de momento diferencias en cuanto a SG[23]. En el estudio SEQUOIA, zanubrutinib muestra una ventaja en SLP frente a BR, más pronunciada en los pacientes con IGHV no mutada, aunque también hay ventaja en los pacientes con IGHV mutada. En el brazo de zanubrutinib, con una mediana de seguimiento de 47,3 meses, no se alcanzó la mediana de SLP en ninguno de los dos grupos ni se observaron diferencias significativas entre ambos en función del estado mutacional[52].

Globalmente, con los tratamientos finitos, los pacientes con IGHV no mutada presentan SLP inferiores a las de los mutados. Respecto a la combinación de venetoclax-obinutuzumab, en el ensayo CLL14 en pacientes *unfit*, con un seguimiento de 6 años, la SLP fue de 64,8 meses a los 5 años en pacientes con IGHV no mutada[24,54]. En el estudio CLL13 con un seguimiento de 50 meses, los brazos que incluían obinutuzumab (venetoclax-obinutuzumab y venetoclax-ibrutinib-obinutuzumab) son los que alcanzaron una mayor SLP en los pacientes con IGHV no mutada y, de hecho, el triplete con ibrutinib conseguía una SLP superior a la de venetoclax-obinutuzumab de forma estadísticamente significativa (p=0,025), aunque a expensas de mayor toxicidad[53]. El tiempo hasta el siguiente tratamiento (TTNT, por sus siglas en inglés) fue del 96% y del 90,4% a los 4 años en los brazos de venetoclax-ibrutinib-obinutuzumab y de venetoclax-obinutuzumab, respectivamente, sin diferencias significativas entre ambas ramas. Además del buen perfil de seguridad y del tiempo libre de tratamiento, otra ventaja de los tratamientos finitos es la práctica ausencia de mutaciones de resistencia en *BCL2*. En el CLL14 se analizó la aparición de resistencias en 25 pacientes que habían progresado tras venetoclax-obinutuzumab y ninguno de ellos presentó mutaciones en *BCL2, BIM, BAX, BCL-XL o MCL1*[79]. Este dato ofrece la opción de poder administrar un retratamiento de nuevo con un iBCL2, y reservar la familia de los iBTK para líneas sucesivas. Finalmente, disponemos de la opción

de la combinación ibrutinib-venetoclax como tratamiento fijo de 15 ciclos. En el estudio CAPTIVATE (fase 2, para pacientes *fit*), con 5 años de seguimiento, la SLP a los 54 meses fue del 68% en los pacientes con IGHV no mutada. En 40 pacientes que progresaron tras la combinación, no se detectaron mutaciones en *BTK o PLCG2* y tan sólo 1 paciente presentó una mutación subclonal en *BCL2*, de significado clínico incierto. El 82% no había requerido iniciar un nuevo tratamiento a los 4,5 años, con una mediana de TTNT no alcanzada. De los 53 pacientes que habían progresado, 18 aún no había requerido tratamiento y 28 habían comenzado tratamiento con ibrutinib (solo o combinado con venetoclax), sin efectos adversos destacables y la mayoría de los evaluados, con algún tipo de respuesta (mayoritariamente RP o RP-L)[66]. En el estudio GLOW (fase 3, para pacientes *unfit*), con 57 meses de seguimiento, los pacientes con IGHV no mutada alcanzaron una SLP a los 54 meses del 59% (significativamente inferior a la de los mutados, que era del 90%). De forma interesante, cuando se combina el estado mutacional de IGHV y la EMR, tiene mayor peso el hecho de alcanzar una EMR negativa ($<10^{-4}$) que el estatus de IGHV. Así, en pacientes no mutados, la SLP a los 42 meses fue del 78% si la EMR era negativa y del 50% si era positiva a los 3 meses tras finalizar el tratamiento. Globalmente, el TTNT fue del 87,9% a los 54 meses y se mantenían las ventajas en SG de ibrutinib-venetoclax frente a obinutuzumab-clorambucilo. La toxicidad, como ya se ha mencionado, fue mayor que en el estudio CAPTIVATE, con 7 muertes comunicadas durante el período de tratamiento, de éstas, 4 por causa cardíaca[67].

Así, de momento no hay datos concluyentes que permitan recomendar de forma absoluta una alternativa frente a las demás. Con las reservas que implica no disponer de un estudio comparativo directo entre iBCL2 e iBTK, podría afirmarse que el hecho de ofrecer tratamientos finitos a este grupo de pacientes, tendría como desventaja un peor control de la enfermedad (probable SLP más corta que con un tratamiento indefinido), pero permitiría alcanzar una menor tasa de toxicidades a medio-largo plazo, un menor número de discontinuaciones, un mayor TTNT y la posibilidad de retratar con fármacos de la misma familia por un menor riesgo de adquisición de mutaciones de resistencia. Tampoco hay evidencia suficiente sobre posibles estrategias de secuenciación, de cara a saber si la suma de SLP-1 + SLP-2 sería mejor empezando por un iBTK seguido de un iBCL2, o viceversa. Con todo ello, se ha considerado en esta guía que en los pacientes con IGHV no mutada, cualquier alternativa terapéutica puede ser válida. En cada caso habrá que balancear beneficios y desventajas teniendo en cuenta factores más propios del paciente que de la propia enfermedad para tomar la mejor decisión terapéutica de forma individualizada (comorbilidades, posible aparición de toxicidades esperables, factores logísticos, preferencia del paciente, interacciones farmacológicas, etc.). En este sentido, aunque ibrutinib se ha posicionado en esta guía por debajo de las otras opciones, al considerar un iBTK de segunda generación, no hay que olvidar que la toxicidad cardiovascular es un efecto de clase de esta familia de fármacos y que, aunque en menor medida que ibrutinib, el resto de iBTK también conllevan riesgo de complicaciones de tipo cardiovascular[80-83]. Así, en pacientes con cardiopatía severa previa y/o con elevado riesgo hemorrágico, en ausencia de otros factores, venetoclax-obinutuzumab debería posicionarse como opción preferente frente a los iBTK. De forma inversa, dado el riesgo de síndrome de lisis tumoral que se ha relacionado con venetoclax[84], aunque con la estrategia de administración con escalado de dosis (*ramp-up*) se disminuye esta complicación, en pacientes con deterioro de la función renal, especialmente si hay elevada carga tumoral, los iBTK suponen probablemente una opción más segura.

En resumen, a la vista de los datos anteriormente expuestos, a la espera de disponer de resultados sobre eficacia de estudios comparativos directos (CLL17), **no puede establecerse una recomendación absoluta en los pacientes con IGHV no mutada sin del(17p) ni mutación de *TP53***. En cualquier caso, teniendo en cuenta que la LLC es una enfermedad indolente que acontece de forma habitual en pacientes mayores y con otras patologías de base, parece razonable que, tras descartar el factor biológico fundamental que es la presencia de alteraciones en 17p/*TP53,* la elección del tratamiento más adecuado se apoye fundamentalmente en factores dependientes del paciente, como las comorbilidades, tratamientos concomitantes y preferencias del paciente, priorizando por encima de todo los

aspectos de seguridad. En este grupo, dados los malos resultados, la iQMT no se considera una opción a valorar.

9.3. Posicionamiento/recomendaciones del GELLC en pacientes en primera línea

1. Los esquemas de inmunoquimioterapia están desaconsejados como primera opción terapéutica. (Nivel IB, Categoría 1)
2. En pacientes **con del(17p) y/o mutación de *TP53***, la mejor opción terapéutica es un iBTK covalente administrado de forma indefinida. (Nivel IB, Categoría 1). A falta de comparaciones directas en primera línea, por razones de seguridad, parace razonable recomendar los iBTK de segunda generación (acalabrutinib o zanubrutinib por delante de ibrutinib (Nivel IB, Categoría 3)
3. En pacientes **sin del(17p) y/o mutación de *TP53*, con IGHV mutada**, dado su buen pronóstico, considerar como primera opción terapéutica la terapia finita, a elegir entre venetoclax-obinutuzumab o ibrutinib-venetoclax en función de comorbilidades y preferencia del paciente. (Nivel IB, Categoria 1)
4. En pacientes **sin del(17p) y/o mutación de *TP53*, con IGHV no mutada**, a falta de estudios aleatorizados comparativos directos, no puede recomendarse una opción por encima de la otra. Aunque el tratamiento finito (iBCL2) parece controlar peor la enfermedad, hay menor tiempo de exposición a toxicidades y posible opción a retratamiento. (Nivel IB, Categoría 3). En ausencia de contraindicaciones por cuestiones de seguridad/toxicidad, valorar también otros factores: interacciones farmacológicas, preferencia del pacientes, aspectos logísticos, etc. (Nivel IV, Categoría 2A)
5. Independientemente del riesgo biológico de la LLC, siempre considerar posibles toxicidades relacionadas con el tratamiento antes de tomar una decisión terapéutica:
   - Antecedente hemorrágico grave, enfermedad cardiovascular moderada/severa, anticoagulación con inhibidores VitK o doble antiagregación → evitar iBTK (Nivel IB, Categoría 2A)
   - Insuficiencia renal previa, monorrenos y/o con alto riesgo de lisis tumoral → evitar venetoclax (Nivel IB, Categoría 2A)

10. TRATAMIENTO DE RESCATE

La recaída se define como la evidencia de progresión de la enfermedad en un paciente que previamente había conseguido una RC o RP durante al menos 6 meses. La detección de enfermedad tras un tratamiento no es motivo suficiente para administrar un tratamiento de rescate, sino que, de nuevo, debe existir enfermedad en actividad. Por tanto, en general, los criterios para iniciar tratamiento en estos pacientes son los mismos que se han descrito en el apartado de tratamiento de la primera línea[1]. No obstante, cuando el criterio de enfermedad activa no se ha resuelto con la primera línea y persiste un volumen de enfermedad notable, es razonable iniciar un nuevo tratamiento sin esperar a un criterio formal de progresión.

La elección del tipo de tratamiento de rescate en los pacientes con LLC se realizará en función de:

- Tratamiento previo recibido (tipo de tratamiento, duración de la respuesta y motivo de la suspensión del tratamiento en el caso de los tratamientos indefinidos).
- Riesgo biológico de la enfermedad (del(17p) y/o mutación de *TP53* y estado mutacional IGHV).
- Presencia de comorbilidades (cardiopatía, insuficiencia renal, etc.).
- Tratamientos concomitantes que reciba el paciente (anticoagulantes, antiagregantes).
- Preferencia del paciente (tratamiento finito frente a tratamiento continuado).
- Disponibilidad de administración y manejo en la unidad de Hematología.

Debe sospecharse la presencia de una transformación a un linfoma de alto grado (síndrome de Richter) ante la presencia de grandes masas de rápido crecimiento,

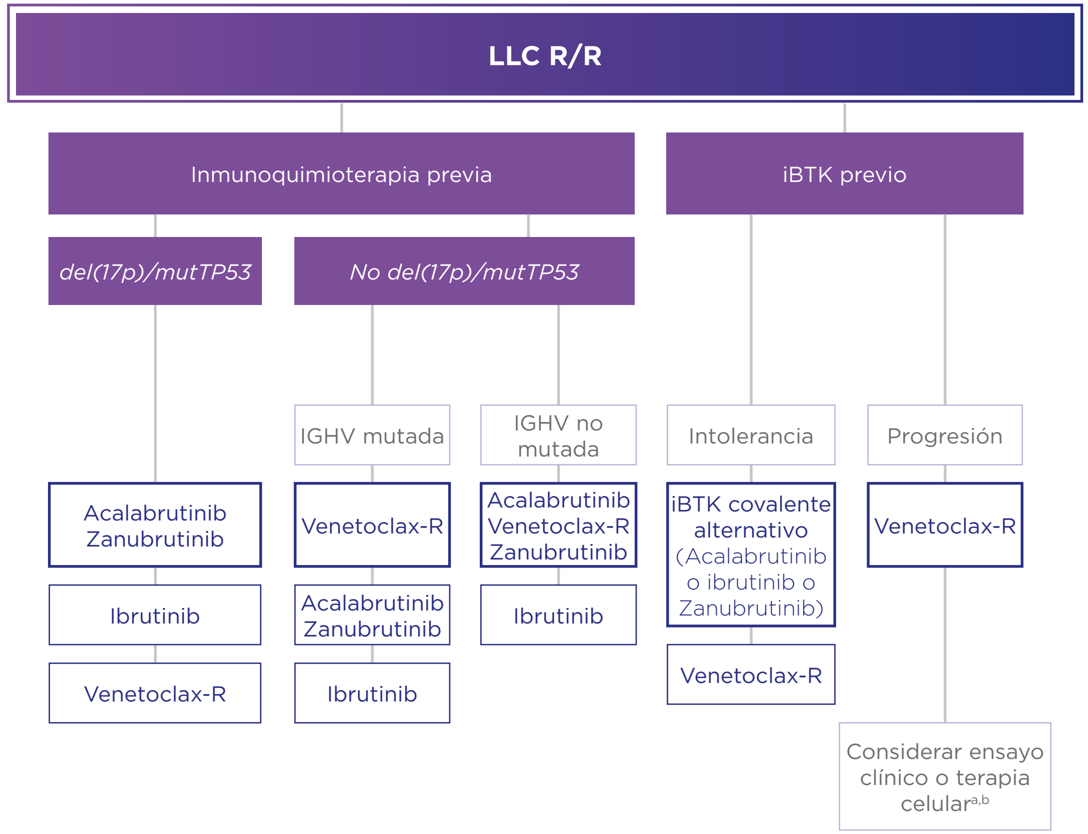
síntomas generales o aumento de la LDH sérica. En ese caso, debe realizarse una biopsia ganglionar (o de la zona sospechosa) para confirmarlo histológicamente y el paciente debe manejarse de otra forma, fuera de estas recomendaciones (ver apartado 11.2).

Una vez el paciente presenta signos o síntomas de enfermedad activa y que, por tanto, reúne de nuevo criterios de inicio de tratamiento de la LLC, el primer factor en que basar la elección del mejor tratamiento de rescate es el tipo de tratamiento recibido en primera línea: iQMT, un iBTK o un iBCL2. Asimismo, hay que valorar la calidad de la respuesta obtenida y la duración de esta, así como del motivo de la suspensión del tratamiento en el caso de los tratamientos continuos (iBTK). Si el paciente tiene criterios de recibir tratamiento, siempre que sea posible se incluirá en un ensayo clínico.

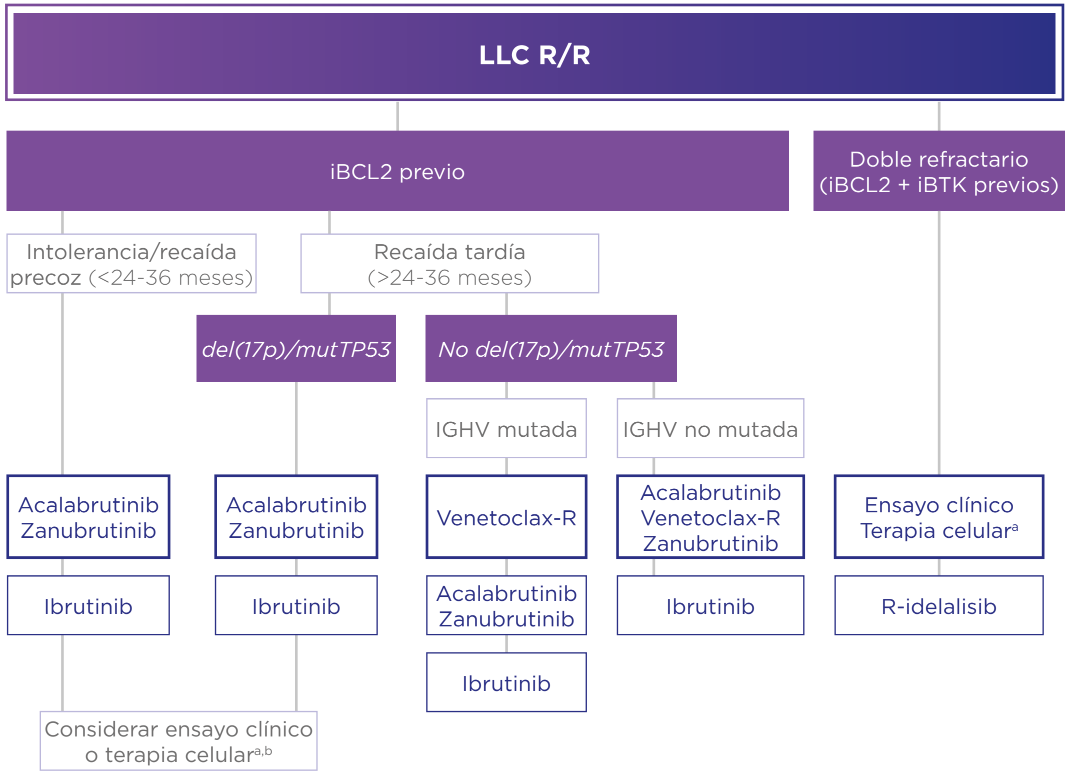
En el **Algoritmo 2** se esquematizan las recomendaciones de tratamiento de la LLC R/R.

Las siguientes recomendaciones están basadas en la evidencia científica disponible, así como en la opinión consensuada de los miembros de la junta directiva del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Como criterio para posicionar unas opciones sobre otras, en ausencia de diferencias significativas entre dos opciones terapéuticas en términos de eficacia (SLP o SG) demostradas en ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, se han priorizado los datos de seguridad. Únicamente se proponen en el algoritmo las opciones que a fecha de septiembre de 2023 se encuentran aprobadas y con precio de reembolso en nuestro Sistema Nacional de Salud.

Algoritmo 2. Tratamiento de rescate



Algoritmo 2. Tratamiento de rescate (cont.)



Los esquemas de tratamiento están posicionados en cajas por orden de recomendación.

En las cajas en las que se incluye más de un esquema de tratamiento, dichos esquemas tienen **el mismo nivel de recomendación y están posicionados en orden alfabético**, a valorar según perfil de paciente.

[a]Terapia celular: CART o trasplante alogénico. [b]En pacientes de muy alto riesgo (del/(*17p*)/mut*TP53* y/o cariotipo complejo) considerar terapia celular.

El primer nivel de decisión para decidir el tratamiento de rescate se basa en cuál ha sido el tratamiento recibido en primera línea.

10.1 Pacientes R/R a inmunoquimioterapia

En los pacientes que recaen tras iQMT, podemos ofrecer como rescate cualquiera de los nuevos fármacos financiados: un iBTK de primera o segunda generación (ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib) de forma indefinida o un iBCL2 (venetoclax combinado con rituximab, que es la opción financiada en recaída) en tratamiento finito de dos años de duración. Si se dispone de acceso a estas terapias dirigidas (lo que es habitual en nuestro medio), no está recomendada la administración de esquemas de iQMT en esta situación. Tampoco se recomienda el uso de idelalisib-rituximab dada su elevada toxicidad[85]. En esta situación, y para optimizar la elección del tratamiento de segunda línea, debe repetirse siempre el estudio FISH de la del(17p) y las mutaciones de *TP53,* ya que pueden haberse adquirido en la recaída. Si ya se disponía del estado mutacional de IGHV, no hará falta repetirlo ya que es una alteración que no se modifica con la evolución de la enfermedad. Según se esquematiza en el **Algoritmo 2**, la elección del tratamiento de rescate de los pacientes que han recibido iQMT en primera línea se ha planteado partiendo como primer elemento del árbol de decisión en el riesgo biológico de la LLC. Dicho esto, cabe señalar que estas recomendaciones son válidas siempre y cuando no exista una condición clínica del paciente que contraindique o desaconseje su uso por razones de seguridad o toxicidad.

10.1.1 Pacientes con del(17p) y/o mutación de *TP53*

En este grupo, igual que se ha comentado para la primera línea, la opción recomendada en primer lugar es el tratamiento continuo con un iBTK. Con ibrutinib, los datos del estudio RESONATE, con un seguimiento final de 6 años muestran una mediana de SLP de 40,7 meses en los pacientes con del(17p) y/o *TP53* mutado, respecto a 56,9 meses de los pacientes sin ninguna de las dos alteraciones[86]. Respecto a los iBTK de segunda generación, en el estudio ASCEND, acalabrutinib consigue una mayor SLP frente a R-bendamustina y R-idelalisib en pacientes con

LLC previamente tratados. En este estudio se incluyeron un 28% de pacientes con del(17p) y/o *TP53* mutado (11% con ambas alteraciones). Con una mediana de seguimiento de 46,5 meses, se alcanzó una mediana de SLP de 45,5 meses en el brazo de acalabrutinib y una SLP a los 42 meses del 57% respecto al 63% en los pacientes sin alteraciones en 17p o *TP53*[87,88]. En el estudio ELEVATE-RR, fase 3 de no inferioridad de acalabrutinib frente a ibrutinib, que aleatorizó 533 pacientes con una mediana de 2 líneas previas, se incluían aproximadamente un 45% de pacientes con del(17p) y/o mutación de *TP53* en cada rama. No se observaron diferencias significativas en SLP entre los dos iBTK (mediana de 38,1 meses en ambos brazos) en la serie global, ni tampoco en función del estatus de 17p/*TP53*[61]. Zanubrutinib se ha comparado también de forma directa con ibrutinib en pacientes con LLC R/R en el ensayo ALPINE. Este estudio incluía un 23% de casos con del(17p) y/o *TP53*mutado. En este grupo de pacientes, con un seguimiento actualizado de 39 meses, la SLP fue significativamente más prolongada en el brazo de zanubrutinib comparado con ibrutinib (SLP a los 36 meses del 58,6% y del 41,3%, respectivamente, p=0,0047)[63,64].

En ambos estudios, ELEVATE-RR y ALPINE, el perfil de seguridad fue mejor para acalabrutinib y zanubrutinib, respectivamente, comparados con ibrutinib. En el estudio ELEVATE-RR, la tasa de discontinuación debida a efectos adversos (EAs) fue del 15% con acalabrutinib respecto a 22% con ibrutinib y la mediana de tiempo hasta la discontinuación fue de 44 meses con acalabrutinib y de 37,8 meses con ibrutinib. En cuanto a EAs generales, en el brazo de ibrutinib hubo más diarreas, artralgias, infecciones del tracto urinario, dolor de espalda y calambres musculares, mientras que en el brazo de acalabrutinib hubo mayor incidencia de cefalea y tos. En cuanto a los EAs cardiovasculares, la incidencia de fibrilación/*flutter* auricular (FA), hipertensión arterial (HTA) y sangrados de cualquier grado fue mayor en el brazo de ibrutinib (incidencia de 2, 2,8 y 1,6 veces más frecuente cada una, respectivamente). Las arritmias ventriculares fueron raras (3 con ibrutinib y ninguna con acalabrutinib) y sólo hubo una muerte súbita, que fue en el brazo de ibrutinib. La mediana de tiempo hasta la aparición de la FA fue casi el doble en el brazo de acalabrutinib respecto a ibrutinib (28 frente a 16 meses). La incidencia acumulada de HTA y FA a lo largo del tiempo fue mayor en el brazo de ibrutinib. De forma interesante, la incidencia de HTA y FA en el brazo de acalabrutinib fue menor en los pacientes sin historia cardiovascular previa. En el estudio ALPINE, la tasa de EAs de cualquier grado fue similar en ambos brazos, pero los EAs graves fueron mayores en el brazo de ibrutinib (59% frente a 50,9% con zanubrutinib). Asimismo, más pacientes tuvieron que reducir dosis, discontinuar el fármaco y requirieron hospitalización en el brazo de ibrutinib (18,2% *vs.* 14,5%, 26,2% *vs.* 19,8% y 55,6% *vs.* 46,3%, respectivamente). En cuanto a EAs de especial interés, hubo más HTA, neutropenia e infecciones por COVID-19 de cualquier grado con zanubrutinib y más FA con ibrutinib, así como más efectos cardíacos (de cualquier grado 34,6% *vs.* 24,7% y graves 9,6% *vs.* 3,4%), incluyendo 6 casos de muerte de origen cardíaco, respecto a ninguna en el brazo de zanubrutinib[63,64].

Respecto a las terapias finitas, en el ensayo MURANO (fase 3 que compara rituximab-venetoclax frente a bendamustina-rituximab en pacientes con LLC R/R, con una mediana de 1 línea previa de tratamiento, y prácticamente sin pacientes que hubieran recibido un iBTK), con 5 años de seguimiento, los pacientes con del(17p)/*TP53* mutado alcanzaron una mediana de SLP de 37,7 meses, frente a 56,6 meses en los que no tenían estas alteraciones. La SLP a los 5 años fue del 27,3% y del 42,5%, respectivamente (p=0,0010) y la SG a los 5 años del 70% y del 88,2%, respectivamente (p=0,0059)[89,90].

Con estos datos, se considera como **primera opción recomendada el uso de acalabrutinib o zanubrutinib en monoterapia de forma indefinida en los pacientes con LLC R/R a iQMT y del(17p)/*TP53* mutado**, por delante de ibrutinib y de venetoclax-rituximab, que quedaría posicionado en último lugar.

10.1.2 Pacientes sin del(17p) ni mutación de *TP53*, con IGHV mutada

En este grupo de buen pronóstico, se recomienda valorar en primer lugar el tratamiento con venetoclax-rituximab durante dos años dados los buenos resultados obtenidos en el ensayo MURANO. Con un seguimiento de 5 años, los pacientes con IGHV mutada presentaron una mediana de SLP no alcanzada y

una SLP a los 5 años de 72,7% (claramente superior a la de los no mutados, que fue de 28,7% a los 5 años; p=0,0002), y una SG a los 5 años de 92,3 años, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a los no mutados. Globalmente, en el estudio MURANO, la mediana de TTNT fue de 58,7 meses. Entre los 42,8% de pacientes que alcanzaron una EMR negativa al final de la inducción, los que presentaron menor tiempo hasta la progresión clínica fueron los IGHV no mutados, los del(17p)/*TP53* mutado y los que tenían cariotipo complejo[90]. En cuanto al tratamiento tras la recaída o progresión, los datos disponibles sugieren que el tratamiento previo con venetoclax no compromete la respuesta a tratamientos posteriores (ya sea retratamiento con venetoclax o con un iBTK). Por un lado, se ha comunicado una cohorte de 25 pacientes tratados de nuevo con venetoclax-rituximab con una mediana de SLP de 23 meses y una tasa de RG del 72% y un 24% de RC[91], por lo que el retratamiento es una opción a considerar en la recaída tras esta combinación[92]. Por otro lado, los datos presentados de 14 pacientes tratados con ibrutinib tras progresar a venetoclax-rituximab en el estudio MURANO mostraron una elevada tasa de RG del 100%[93]. De hecho, parece tener más sentido como estrategia de secuenciación, reservar el iBTK para una recaída posterior. Se considera que, además de los excelentes datos de eficacia reportados en pacientes con IGHV mutada que reciben venetoclax-rituximab como tratamiento de rescate, con esta opción se expone al paciente durante menos tiempo al riesgo de toxicidades, permite un tiempo libre de tratamiento prolongado, supone un menor coste económico con una tasa de aparición de resistencias mínima, e incluso deja abierta la opción del retratamiento.

En cuanto a los iBTK covalentes, con ibrutinib, los datos del estudio RESONATE, con una mediana de 3 líneas de tratamiento previo, y con un seguimiento final de 6 años, muestran una mediana de SLP de 48,4 meses en los pacientes con IGHV mutada, sin diferencias significativas respecto a los 49,7 meses de los casos no mutados[86]. Respecto a los iBTK de 2ª generación, en el estudio ASCEND (fase 3 que compara acalabrutinib frente a R-bendamustina/R-idelalisib en pacientes con LLC previamente tratados), con una mediana de seguimiento de 46,5 meses, no se alcanzó una mediana de SLP meses en el brazo de acalabrutinib y la SLP a los 42 meses fue del 68% en los pacientes con IGHV mutada. Con este seguimiento no se alcanzó la mediana de duración de respuesta ni la mediana de TTNT en el brazo de acalabrutinib[87,88]. En el estudio ELEVATE-RR, fase 3 de no inferioridad de acalabrutinib frente a ibrutinib, se incluyeron muy pocos pacientes con IGHV mutada en cada rama (entre un 10% y un 16%) y no se ha reportado la SLP específica de este subgrupo. Sí que cabe destacar que no hubo diferencias en la SLP entre ibrutinib y acalabrutinib en función del estado mutacional de IGHV, el estatus del(17p)/*TP53* o el número de líneas previas recibidas[61]. En el ensayo ALPINE (fase 3 que compara de forma directa zanubrutinib con ibrutinib en pacientes con LLC R/R), con un seguimiento de 39 meses, zanubrutinib presentó una SLP más prolongada que ibrutinib (64,3% respecto a 54,8% de SLP a los 36 meses, respectivamente; p=0,0011). Estos hallazgos se confirmaron también con el análisis de sensibilidad realizado para evitar el posible efecto sobre la progresión que pudiera tener la mayor tasa de discontinuaciones en el brazo de ibrutinib[63,64]. En ambos estudios, ELEVATE-RR y ALPINE, el perfil de seguridad fue mejor para acalabrutinib y zanubrutinib, respectivamente, comparados con ibrutinib (como ya se ha detallado en el apartado 10.1.1).

Por todo lo expuesto, **en los pacientes con LLC R/R a iQMT con IGHV mutada, sin del(17p) ni mutaciones de *TP53* no parece necesario emplear un iBTK de forma indefinida y se recomienda en primer lugar el tratamiento finito con venetoclax-rituximab**. En aquellos casos en que exista alguna contraindicación para el uso de esta combinación (insuficiencia renal, alto riesgo de síndrome de lisis tumoral, aspectos logísticos, etc.), se utilizarán acalabrutinib o zanubrutinib, con mejor perfil de seguridad, y como tercera opción, ibrutinib.

10.1.3 Pacientes sin del(17p) ni mutación de *TP53*, con IGHV no mutada

No hay datos sólidos por el momento que permitan priorizar una opción terapéutica sobre otra. En esta guía se posicionan al mismo nivel de recomendación el tratamiento finito con venetoclax-rituximab y la monoterapia con un iBTK de 2ª generación, acalabrutinib o zanubrutinib, administrados hasta progresión o

toxicidad. Los datos sobre eficacia de cada una de las alternativas en los pacientes con IGHV no mutada ya se han ido mencionado en los apartados anteriores. De forma genérica, igual que sucede en la primera línea, en este subgrupo de pacientes, los iBTK logran un mejor control de la enfermedad respecto a la iQMT y, a falta de estudio comparativos *head to head* entre iBTK y venetoclax, los datos indirectos sugieren que el tratamiento finito probablemente ofrece SLP más cortas en el grupo de los pacientes con IGHV no mutada. En este contexto, los factores a considerar para guiar nuestra decisión deben ser, al igual que en primera línea, las comorbilidades del paciente que puedan hacer prever una mayor toxicidad frente a una familia de fármacos u otra, las posibles interacciones farmacológicas con fármacos que ya esté tomando el paciente, la preferencia del paciente por un tratamiento finito o indefinido, así como otros aspectos de tipo logístico (distancia al hospital, apoyo familiar, posibles problemas de adherencia y/o situación de la pandemia de SARS-CoV-2 en ese momento). En principio, el hecho de utilizar una familia de fármacos por delante de la otra no deberá ser un criterio para elegir cómo secuenciar las terapias dirigidas, ya que los datos disponibles, mayoritariamente en estudios de vida real, apoyan la eficacia de los iBTK tras haber recibido venetoclax y viceversa[94,95].

Si se decide optar por un iBTK, la recomendación es el uso de alguno de los dos iBTK de 2ª generación, acalabrutinib o zanubrutinib que quedan por delante de ibrutinib por los datos de seguridad de los dos estudios comparativos directos en LLC R/R, ELEVATE-RR y ALPINE, respectivamente (detallado en el apartado 10.1.1).

10.2 Posicionamiento/recomendaciones del GELLC en pacientes R/R tras inmunoquimioterapia

1. La opción de repetir o utilizar otros esquemas de inmunoquimioterapia está desaconsejada independientemente de la duración de la respuesta al tratamiento inicial (Nivel IB, Categoría 1)
2. En pacientes **con del(17p) y/o mutación de *TP53***, se recomienda en primer lugar el uso de un iBTK covalente de segunda generación (acalabrutinib o zanubrutinib) administrado de forma indefinida. (Nivel IB, Categoría 2A).
3. En pacientes **sin del(17p) y/o mutación de *TP53*, con IGHV mutada**, se recomienda el uso como primera opción terapéutica de una terapia finita con venetoclax-rituximab. (Nivel IB, Categoria 2A)
4. En pacientes **sin del(17p) y/o mutación de *TP53*, con IGHV no mutada**, a falta de estudios aleatorizados comparativos directos, no puede recomendarse una opción por encima de la otra. Aunque el tratamiento finito (iBCL2) parece controlar peor la enfermedad, hay menor tiempo de exposición a toxicidades y posible opción a retratamiento. (Nivel IB, Categoría 3). En caso de optar por un iBTK, los de 2ª generación deben priorizarse por delante de ibrutinib. (Nivel IV, Categoría 2A). En ausencia de contraindicaciones por cuestiones de seguridad/toxicidad, valorar también otros factores: interacciones farmacológicas, preferencia del pacientes, aspectos logísticos, etc. (Nivel IV, Categoría 2A)
5. Independientemente del riesgo biológico de la LLC, siempre considerar posibles toxicidades relacionadas con el tratamiento antes de tomar una decisión terapéutica:
    - Antecedente hemorrágico grave, enfermedad cardiovascular moderada/severa, anticoagulación con inhibidores VitK o doble antiagregación → evitar iBTK (Nivel IB, Categoría 2A)
    - Insuficiencia renal previa, monorrenos y/o con alto riesgo de lisis tumoral → evitar venetoclax (Nivel IB, Categoría 2A)

10.3 Pacientes recaídos o intolerantes tras un inhibidor de BTK

En los pacientes que han recibido un iBTK con anterioridad, es fundamental distinguir si dicho fármaco se interrumpe por intolerancia/toxicidad o si es por progresión o refractariedad de la LLC, ya que el manejo posterior difiere en cada supuesto clínico. Así, este es el punto de partida para el árbol de decisión en este grupo de pacientes, tal y como refleja el **Algoritmo 2**.

10.3.1 Pacientes intolerantes a un iBTK

Este supuesto clínico se trata de una situación relativamente frecuente, ya que diferentes estudios en vida real han reportado tasas de discontinuación de ibrutinib debidas a EAs mayores que las reportadas en los ensayos clínicos, llegando al 26-49% de los casos[96]. Cuando un iBTK debe suspenderse, antes de discontinuar definitivamente, deben seguirse las indicaciones según ficha técnica de cada fármaco para valorar su reintroducción, con o sin ajuste de dosis según proceda, ya que a veces se pueden tolerar mejor a dosis inferiores sin que eso repercuta en una pérdida de eficacia. Una vez el iBTK se discontinúa por intolerancia, ya de forma definitiva, hay que valorar en primer lugar si está indicado o no reiniciar otro tratamiento de forma inmediata, ya que no todos los pacientes cumplirán criterios de enfermedad activa en ese momento[1]. Además, se han reportado datos en que la mediana de tiempo hasta la progresión, si la enfermedad estaba en respuesta, en los casos de interrupción de ibrutinib por intolerancia se sitúa en torno a los 24 meses[51].

En este grupo de pacientes, especialmente si la intolerancia ha ocurrido antes de los 24 meses, la primera opción sería cambiar el tratamiento por otro iBTK covalente alternativo (mayoritariamente de ibrutinib a un iBTK de 2ª generación, acalabrutinib o zanubrutinib). Según el ensayo clínico de fase I/II ACE-CL-001, que incluyó una cohorte de 33 pacientes con una mediana de 4 líneas previas y que suspendieron ibrutinib debido a EAs graves, la tasa de respuesta objetiva (ORR) fue del 76%. El tratamiento con acalabrutinib fue bien tolerado y, tras una mediana de seguimiento de 19 meses, el 70% de los pacientes seguían en tratamiento y sólo el 9% lo había interrumpido debido a un EA. No se alcanzó la mediana de SLP, y la SLP a 1 y 2 años fue del 83,4% y el 75%, respectivamente. De interés, entre los 61 eventos adversos relacionados con ibrutinib, el 72% no recurrió y el 13% recurrió en un grado más bajo durante la terapia con acalabrutinib[97,98]. En un estudio fase 2 que incluía pacientes con neoplasias de células B maduras, incluyendo casos de LLC, y que recibían zanubrutinib tras haber sido intolerantes a ibrutinib (n=57, cohorte 1) o a acalabrutinib o a acalabrutinib e ibrutinib (n=10, cohorte 2), la mayoría de EAs no recurrieron con zanubrutinib (70% en la cohorte 1 y 83% en la cohorte 2). De los EAs que reaparecieron, 7/34 (21%) de la cohorte de ibrutinib y 2/3 (64%) de la cohorte de acalabrutinib (+/- ibrutinib), lo hicieron con la misma severidad, mientras que el 79% y el 33% recurrieron de menor grado, respectivamente y ningún EA reapareció con mayor severidad[99].

Respecto al uso de un iBTK tras intolerancia a otro, los datos disponibles se refieren fundamentalmente al uso de iBTK de segunda generación, más selectivos, tras intolerancia a ibrutinib. No hay demasiada evidencia respecto al uso de ibrutinib tras intolerancia a un iBTK de segunda generación. No obstante, podría considerarse ibrutinib en función del tipo y grado de toxicidad ocasionada por acalabrutinib o zanubrutinib, así como según el perfil de comorbilidad del paciente. Si la toxicidad ha sido grave (especialmente de tipo cardiovascular o hemorrágica), sería razonable cambiar a venetoclax-rituximab en primer lugar.

Respecto al tratamiento con iBCL2, un estudio pivotal fase 2 de venetoclax en monoterapia que incluía 127 pacientes con LLC recaídos o refractarios a ibrutinib, demostró una tasa de RG del 65% que demostraba la eficacia de venetoclax tras ibrutinib[100]. Datos en vida real han confirmado también la eficacia de venetoclax en pacientes previamente expuestos a ibrutinib. En una serie de 167 pacientes que interrumpieron el iBTK, 26 pacientes recibieron venetoclax como siguiente línea de tratamiento, con una tasa de RG del 73,6%[101]. En un análisis retrospectivo de 141 pacientes tratados con venetoclax en práctica clínica, el 89% de los pacientes habían recibido un iBTK previo y la tasa de RG a venetoclax fue del 72%. En un estudio multicéntrico posterior más grande de 297 pacientes con LLC tratados

con venetoclax en la práctica clínica, con un 80% de pacientes previamente expuestos a ibrutinib y con una mediana de seguimiento de 12 meses, el 60% de los pacientes permanecieron en tratamiento con venetoclax[102]. Por último, en otro análisis retrospectivo en vida real de 342 pacientes con LLC tratados con venetoclax, 78% de ellos previamente expuestos a ibrutinib, la tasa de RG fue del 81%, sin diferencias en función de la edad[103]. En resumen, tanto los ensayos prospectivos como la evidencia en vida real apoyan la eficacia de venetoclax tras ibrutinib[104].

En todos los pacientes que han recibido un iBTK como tratamiento inicial (recaídos o intolerantes) y se decide una segunda línea con un iBCL2, debe tenerse en cuenta si poseen criterios biológicos de alto riesgo, ya que, una vez progresen tras venetoclax, se convierten en pacientes de muy difícil manejo clínico y mal pronóstico. Es por ello que se recomienda que, especialmente en los casos con del(17p)/mutación de *TP53*, aunque estén respondiendo a venetoclax, se considere o se tenga prevista algún tipo de terapia celular (CAR-T o trasplante alogénico) posterior.

En resumen, en vista de los datos previamente expuestos, en paciente intolerantes a un iBTK covalente, la primera opción de recomendación (en caso de que el paciente reúna criterios para seguir con el tratamiento), es la sustitución por otro iBTK covalente, dado que se mantiene la eficacia y el porcentaje de recurrencias del EA que motivó la discontinuación es bajo. La opción de cambiar de familia de fármacos e iniciar venetoclax-rituximab se posiciona en segundo nivel de recomendación.

10.3.2 Pacientes refractarios o recaídos a un iBTK

En esta situación clínica, es recomendable, aunque exista evidencia de progresión bajo un inhibidor de BTK, mantener el tratamiento con dicho fármaco hasta el inicio del tratamiento de rescate, ya que la suspensión del iBTK puede llevar a la progresión súbita de la enfermedad e incluso se han reportado casos que asemejan la transformación histológica o *pseudo-Richter*[105,106]. Las verdaderas transformaciones a un linfoma de alto grado suelen acontecer de manera precoz (<2 años)[32] y, en estos casos, es aconsejable realizar un PET/TAC de despistaje con el fin de biopsiar la zona sospechosa con mayor actividad metabólica, ya que el manejo terapéutico será diferente (ver apartado 11.2).

El 65-70% de las progresiones que suceden tras el uso de un iBTK covalente presentan mutaciones adquiridas en *BTK*, siendo las más frecuentes las mutaciones de *BTK-C481S* y *PLCG2*[32-34]. Ambas confieren resistencia al resto de iBTK covalentes, por lo que su presencia contraindica el cambio a un iBTK covalente alternativo. La mediana de tiempo entre la aparición de la mutación y la recaída clínica es de 9,3 meses[32]. En estos pacientes es, por tanto, especialmente importante la realización de estudios moleculares para determinar la aparición de mutaciones de resistencia[107,108]. Asimismo, también es aconsejable repetir el estudio de alteraciones en 17p/*TP53* de cara a valorar la estrategia terapéutica posterior.

Dicho esto, la opción terapéutica recomendada en estos casos es el tratamiento con venetoclax-rituximab, ya que, además de los datos sobre su eficacia en pacientes previamente expuestos a iBTK (detallados en el apartado anterior), venetoclax ha demostrado ser también activo en pacientes con la mutación C481 de BTK C481S[100]. Un estudio que evaluó de forma conjunta pacientes con LLC de 4 ensayos fase 1 y fase 2, incluyó 146/347 pacientes tratados con venetoclax (400 mg/día) que habían recibido previamente ibrutinib y alcanzaron una tasa de RG del 73,5% con una mediana de seguimiento de 28,8 meses. No obstante, los pacientes previamente expuestos a iBTK presentaron una tasa respuesta inferior al resto (OR para el fallo de respuesta de 2,2)[109]. Este grupo de pacientes que ya no es candidato a un iBTK covalente y está recibiendo tratamiento con venetoclax, especialmente si poseen criterios biológicos de alto riesgo, constituye un grupo de muy difícil manejo clínico y mal pronóstico una vez progresen tras el iBCL2, por lo que es recomendable considerar de forma precoz o tener prevista la opción de algún tipo de terapia celular (CAR-T o trasplante alogénico) posterior.

Por último, cabe mencionar, aunque aún no se dispone de indicación financiada en nuestro país y no han sido, por ello, incluidos en el algoritmo, la opción de los inhibidores de BTK no covalentes. Esta familia de fármacos provoca una inhibición reversible y altamente selectiva sobre BTK. De ellos, el más avanzado clínicamente es pirtobrutinib, que ha mostrado una elevada actividad en pacientes con LLC previamente tratados con un iBTK, alcanzando una tasa de RG del 81% (79,7% si había recibido también un iBCL2 previo), sin diferencias de eficacia en función de la presencia o ausencia de la mutación de *BTK* C481S. Con una mediana de seguimiento de 27,5 meses, la mediana de SLP fue de 19,4 meses (15,9 meses frente a 23 meses en función de si había recibido o no también un iBCL2, respectivamente) y no se alcanzó la mediana de SG. Además, presentó un perfil de toxicidad muy favorable, con menos EAs específicos de clase que los iBTK covalentes y una tasa de discontinuación por EAs muy baja (2,5%)[110,111].

En resumen, **en pacientes recaídos a un iBTK covalente, la primera opción de recomendación es el tratamiento con venetoclax-rituximab, estando contraindicado el *switch* por otro iBTK covalente alternativo**.

10.4. Posicionamiento/recomendaciones del GELLC en pacientes recaídos o intolerantes a un iBTK

1. No hay datos para recomendar el uso de un esquema de inmunoquimioterapia tras un iBTK covalente, (Nivel IB, Categoría 1)
2. En pacientes **intolerantes a un iBTK**, valorar como primera opción terapéutica el uso de un iBTK covalente alternativo. El cambio de familia por un iBCL2 queda posicionado en segundo nivel de recomendación. (Nivel IIA, Categoría 2A)
3. En pacientes **recaídos/refractarios a un iBTK de forma precoz** (<2 años), descartar en primer lugar la posibilidad de una transformación histológica. (Nivel IIA, Categoria 2B)
4. En pacientes **recaídos/refractarios a un iBTK**, no se recomienda suspender el tratamiento hasta el inicio del posterior. En esta situación, no se debe ofrecer un iBTK alternativo (resistencias cruzadas) y venetoclax-rituximab debe posicionarse como primera opción terapéutica. (Nivel IIA, Categoría 2A)

10.5 Pacientes recaídos o intolerantes tras un iBCL2

Se carece de datos prospectivos robustos para el tratamiento óptimo tras venetoclax, aunque se dispone de pequeñas cohortes prospectivas y análisis retrospectivos que nos ayudan a tomar decisiones de estrategias de tratamiento para rescatar a este subgrupo de pacientes.

En primer lugar, no hay datos que permitan recomendar esquemas con iQMT en este supuesto clínico. En los pacientes que recaen o progresan tras un tratamiento de primera línea con venetoclax, se debe considerar en el árbol de decisión el motivo de la suspensión del tratamiento previo (intolerancia o progresión), así como el tiempo de duración y profundidad de la respuesta con esquemas con venetoclax.

Se recomiendan dos estrategias terapéuticas: cambio a un iBTK o retratamiento con venetoclax-rituximab. Sería recomendable, si se considera esta última opción, el estudio mutacional de *BCL2*.

En aquellos pacientes expuestos a un iBCL2 con del(17p)/*TP53* mutado, tanto si son refractarios o tras recaída tardía, se deben considerar candidatos a terapia celular (CAR-T o trasplante alogénico).

10.5.1 Pacientes intolerantes o con recaída precoz (<24-36 meses)

En esta situación clínica, los iBTK son de primera elección. Según los datos del estudio MURANO, 14 pacientes tratados con ibrutinib tras progresar con venetoclax-rituximab respondieron (100%), con un 71% aún en tratamiento con una mediana de 22 meses[93]. En un gran estudio retrospectivo de 326 LLC R/R, se identificaron 44 pacientes refractarios a venetoclax que no habían sido tratados previamente con iBTK. Tras recibir ibrutinib o acalabrutinib, se obtuvieron altas tasas de respuestas globales (83,9%) con una mediana de SLP de 32 meses[112].

10.5.2 Pacientes con recaída tardía (>24-36 meses)

En esta situación clínica, de nuevo hay que valorar en primer lugar el riesgo biológico de la enfermedad y las recomendaciones son similares a las propuestas para los pacientes que recaen tras iQMT:

- Pacientes con del(17p)/*TP53* mutado: los iBTK son de primera elección. Lin VS *et al*. evaluaron retrospectivamente a 23 pacientes que recibieron ibrutinib (n=21) o zanubrutinib (n=2) tras venetoclax. El 70% presentaban del(17p) y la mayoría eran recaídas tardías. La mediana de SLP y SG fue de 34 meses y 42 meses, respectivamente. Además, también se obtenía beneficio clínico en aquellos pacientes con presencia de la mutación Gly101Val en *BCL2*. Los pacientes con duración de la respuesta a venetoclax previo > 24 meses que alcanzaban RC y EMR indetectable, tenían un mayor beneficio clínico[94]. Por tanto, en este subgrupo de pacientes, se priorizan los iBTK. Según se ha detallado previamente en las recomendaciones de esta guía, en otras situaciones, se priorizan los iBTK de 2ª generación (acalabrutinib o zanubrutinib) por delante de ibrutinib por cuestiones de seguridad.
- Pacientes sin del(17p)/*TP53* mutado (IGHV mutado/no mutado): en pacientes con IGHV mutado, la primera opción a considerar es el retratamiento con venetoclax (en el contexto de la recaída, asociado a rituximab y de dos años de duración).

  Además de los resultados del estudio MURANO previamente mencionado[93], dos estudios retrospectivos demuestran la eficacia del retratamiento con venetoclax. Lew TE *et al*. reportan, en un pequeño número de pacientes (n=25), respuestas globales del 72% con una SLP a los 12 meses de 69%[113]. Otro estudio de 46 pacientes demostró respuestas globales del 79,5% y, con una mediana de seguimiento de 10 meses, la SLP fue de 25 meses (IC 95% 17-42 meses)[92].

  En pacientes con IGHV no mutada, además de venetoclax-rituximab, se puede considerar un iBTK de 2ª generación en función de las características/preferencias del paciente.

  El empleo de fármacos inhibidores de PI3K después de venetoclax raramente induce respuestas clínicas duraderas con una SLP de tan sólo 5 meses[113]. Por tanto, únicamente podría considerarse si los iBTK covalentes estuvieran contraindicados y en ausencia de un ensayo clínico disponible, preferiblemente, como puente a una terapia celular posterior dada la corta duración de la respuesta.

10.6 Posicionamiento/recomendaciones del GELLC en pacientes recaídos o intolerantes a un iBLC2

1. No hay datos para recomendar el uso de un esquema de inmunoquimioterapia tras un iBCL2. (Nivel IB, Categoría 1)
2. En pacientes **intolerantes o que recaen de forma precoz (<24-36 meses) tras un tratamiento finito con venetoclax, así como los que recaen de forma tardía pero presentan una del(17p) y/o mutación de *TP53***, deben ser tratados como primera opción terapéutica con un iBTK de 2ª generación (acalabrutinib o zanubrutinib) (Nivel IIA, Categoría 2A). En estos pacientes, ya doblemente expuestos, dado su mal pronóstico y la ausencia de terapias aprobadas disponibles, deberá considerarse o tener prevista una terapia celular o un ensayo clínico como tratamiento posterior.
3. En pacientes de **bajo riesgo biológico (IGHV mutada sin del(17p)/ mut*TP53*) que recaen de forma tardía (>24-36 meses)**, la primera opción terapéutica es el retratamiento finito con venetoclax durante dos años combinado con rituximab. (Nivel IIA, Categoria 2A)
4. En pacientes de **riesgo biológico intermedio (IGHV no mutada sin del(17p)/mut*TP53*) que recaen de forma tardía (>24-36 meses)**, puede considerarse como primera opción de rescate, tanto el retratamiento finito con venetoclax durante dos años combinado con rituximab, como el tratamiento indefinido con un iBTK de 2ª generación (acalabrutinib o zanubrutinib), en función de las características/preferencias del paciente. (Nivel IIA, Categoría 2A)

10.7 Pacientes dobles refractarios (iBTK + iBCL2 previos)

Los pacientes doble refractarios que progresan tras iBTK e iBCL2 son un grupo de alto riesgo y se consideran una necesidad médica no cubierta[113,114]. En esta situación, la primera opción terapéutica debería ser intentar incluir al paciente en algún ensayo clínico. Fuera de esto, los datos reportados son escasos, la mayoría retrospectivos y en estudios de vida real. Si el paciente es joven, hay que considerar la posibilidad de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos[115] o un ensayo clínico con una terapia CAR-T. En este sentido, los datos más prometedores se han reportado con lisocabtagene-maraleucel a raíz de los resultados del estudio TRANSCEND CLL 004 que, tras 24 meses de seguimiento, han mostrado una tasa de RG del 44% y 20% de RC en pacientes doble refractarios, con una mediana de SLP para los pacientes respondedores de 38 meses y un perfil de seguridad manejable, con baja incidencia de CRS e ICANS ≥ grado 3[116,117]. En pacientes no candidatos a terapias celulares, se puede valorar la opción del uso de los nuevos iBTK no covalentes. En este sentido, en el estudio BRUIN, con un seguimiento recientemente actualizado de más de 2 años, la tasa de RG fue del 79,7%, con una mediana de SLP de 15,9 meses en pacientes doblemente expuestos (iBCL2 + iBTK covalente) que recibían tratamiento con pirtobrutinib[111]. No obstante, este fármaco aún no dispone de indicación ni precio de reembolso en nuestro Sistema Nacional de Salud. Por otro lado, las combinaciones con iBTK + iBCL2 (tampoco aprobadas por el momento, en situación de recaída en nuestro país) pueden mantener al paciente algún tiempo con la enfermedad controlada a la espera de disponer de otras alternativas[118-120]. El uso de iPI3K (en concreto la combinación de rituximab-idelalisib), es una alternativa aprobada, pero de escasa eficacia y con toxicidad no desdeñable, que únicamente debería valorarse en ausencia de cualquier otra opción terapéutica disponible y como puente a otra alternativa (ya que la duración de la respuesta es corta), preferiblemente a una terapia celular[85].

11. SITUACIONES ESPECIALES

11.1 Citopenias autoinmunes

En un paciente con LLC que presenta una o varias citopenias, se debe de descartar por orden de frecuencia, infiltración medular, mecanismo autoinmune y causas infecciosas o neoplásicas asociadas[121,122]. Dentro de los fenómenos autoinmunes, podemos distinguir cuatro entidades: la anemia hemolítica autoinmune (AHAI), que representa el 55-70% de todos los casos, la trombocitopenia inmune (PTI), que supone el 20-50%, y en menor frecuencia, la aplasia pura de serie roja (APSR) y la neutropenia autoinmune (NAI), las cuales representan el 10% y <5% de todos los casos, respectivamente.

11.1.1 Anemia hemolítica autoinmune

Los pacientes con AHAI suelen presentar de manera aguda o subaguda astenia intensa, acúfenos, palpitaciones y coluria. En el caso de que la sintomatología aparezca con la exposición al frío y se asocien fenómenos de acrocianosis, se debe sospechar la presencia de aglutininas frías[123]. Analíticamente presentan reticulocitosis, elevación de la bilirrubina indirecta y LDH y descenso de haptoglobinas. La positividad del test de Coombs directo (TCD) confirma el diagnóstico, pero su negatividad no excluye la posibilidad de AHAI y hace necesario otro tipo de estudios por citometría o de ELISA[124]. Asimismo, hay que tener en cuenta que un 10-15% de los pacientes con LLC pueden presentar un TCD positivo sin que este hecho esté relacionado con una hemólisis activa[122]. Es importante determinar el tipo de anticuerpo (IgG o IgM), ya que puede tener implicaciones terapéuticas[123-125].

Para aquellos pacientes con un primer episodio de AHAI (Hb <10g/dl o anemia sintomática) por anticuerpos calientes (AHAIc) y que no requieren tratamiento de la LLC, el tratamiento de elección son los corticoides, como prednisona a dosis de 0,5-2 mg/kg con reducción a las 2-4 semanas del inicio y retirada progresiva[121,124].

Si la AHAIc no se controla o recidiva, y la LLC sigue sin criterios de tratamiento, se pasará a rituximab a dosis de 375 mg/m²/semanal x 4 dosis[121,124,125]. En pacientes con AHAI por anticuerpos fríos, el tratamiento inicial de elección es rituximab[123].

Si el paciente no responde y/o cumple otros criterios de tratamiento para la LLC[1], se planteará inicio de tratamiento antileucémico. Aunque el seguimiento es corto y se precisan más estudios, parece que el uso de terapias dirigidas en comparación con otros regímenes de tratamiento en las citopenias autoinmunes puede disminuir el riesgo de reaparición del fenómeno inmunológico[126,127]. El uso concomitante de corticoides e inhibidores de BTK incrementa el riesgo de infección fúngica[128].

11.1.2 Trombocitopenia inmune

En más de la mitad de los pacientes con LLC, la PTI se manifiesta de forma casual, y debe de sospecharse en aquellos casos que presenten de manera brusca un descenso marcado de la cifra de plaquetas[121]. La aparición de fenómenos hemorrágicos cutáneo-mucosos significativos es inferior al 10% y se asocia fundamentalmente a la profundidad de la trombocitopenia. La combinación de PTI y AHAI, denominado síndrome de Evans, ocurre en el 30% de los pacientes con LLC y citopenias autoinmunes y ha de ser tratado como una AHAI[121]. El diagnóstico de confirmación es el estudio medular que presenta una megacariopoyesis normal o incrementada.

El inicio de tratamiento de una PTI va a estar determinado por la profundidad de la trombopenia y el riesgo hemorrágico. Para aquellos pacientes con un primer episodio de PTI que no requieren tratamiento de la LLC, el tratamiento de elección son los corticoides[121]. El uso de rituximab, así como los agonistas de la trombopoyetina, romiplostim y eltrombopag, a las dosis habitualmente utilizadas en la trombopenia inmune primaria es una buena opción como tratamiento de segunda línea o en aquellos pacientes con limitaciones para el uso de esteroides. La esplenectomía puede ser una opción en pacientes individualizados, aunque actualmente muy en desuso[121].

11.1.3 Aplasia pura de serie roja

Todos los pacientes que desarrollan una APSR presentan sintomatología anémica de intensidad variable. En las pruebas complementarias se detecta unas cifras de LDH y bilirrubina normal asociadas a una reticulocitopenia intensa. Se debe descartar una infección vírica concomitante (parvovirus B19, virus de Epstein Barr, VIH y hepatitis B y C), así como la presencia de un timoma, déficit nutricional (ácido fólico o vitamina B12) o un síndrome mielodisplásico con hipoplasia asociada. El diagnóstico de confirmación se realiza por medio de una biopsia medular, donde se observará la ausencia total o casi total de precursores eritroides.

En pacientes con APSR, se recomienda el uso de corticoides y gammaglobulinas IV. Si no se obtiene respuesta, la ciclosporina y los anticuerpos monoclonales (rituximab o alemtuzumab) ofrecen altas tasas de respuesta[129].

11.1.4 Neutropenia autoinmune

Se debe sospechar esta complicación en un paciente con una cifra de neutrófilos <1 x 10⁹/L asociada a infecciones recurrentes que afectan fundamentalmente a la piel, la cavidad oral y la zona perianal. El tratamiento se debe de iniciar si la cifra de neutrófilos desciende de 0,5 x 10⁹/L o si el paciente presenta una neutropenia de menor grado, pero con infecciones graves recurrentes. No hay establecida ninguna opción terapéutica sólida dada la rareza de esta complicación, pero lo más utilizado en la literatura es la combinación de G-CSF con ciclosporina o rituximab[126]. Hay casos descritos de respuesta a nuevos agentes como iBTK[130].

11.2 Síndrome de Richter

El síndrome de Richter (SR) hace referencia a la transformación de la LLC a un linfoma agresivo, habitualmente un linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), aunque también se describen casos de linfoma de Hodgkin (LH) y otras histologías muy infrecuentes como el linfoma plasmablástico[2,7,131]. Las manifestaciones clínicas típicas del SR comprenden la aparición de síntomas B, un crecimiento adenopático rápido, elevación de LDH sérica y/o hipercalcemia. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas características no son específicas, y su diagnóstico definitivo requiere de la confirmación histológica. En este sentido, la exploración mediante PET/TAC puede ser de utilidad para guiar la biopsia y seleccionar la adenopatía o tejido más adecuado[132-134]. El SR se asocia a un pronóstico desfavorable con una supervivencia mediana inferior al año[135-139]. Se han descrito diferentes factores pronósticos, incluyendo la presencia de alteraciones en *TP53*, el número de líneas de tratamiento previo para la LLC y la relación clonal entre la LLC y el SR[136,137,140-143]. En este sentido, los casos sin relación clonal (alrededor del 20% de los pacientes) parecen tener una evolución similar a la de los pacientes con LBDCG *de novo*. Por el contrario, la supervivencia de los pacientes con SR asociada clonalmente a la LLC es claramente inferior[137,140].

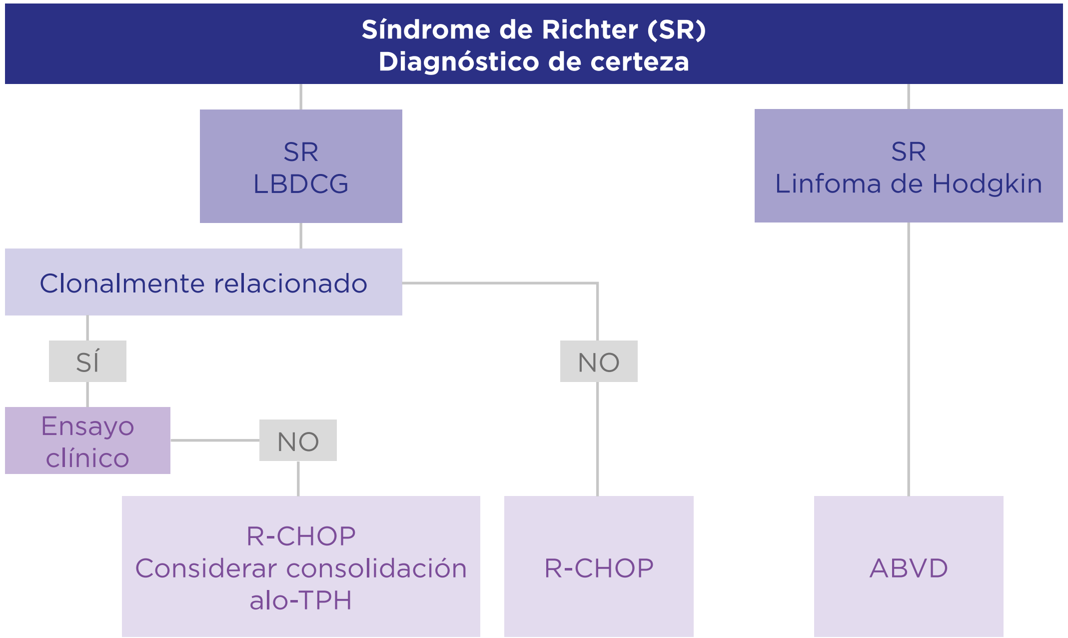
El tratamiento de los pacientes con SR con histología de LBDCG se basa generalmente en los regímenes que se utilizan habitualmente en el LBDCG, especialmente combinaciones basadas en antraciclínicos como R-CHOP o R-EPOCH. R-CHOP ha mostrado una tasa de respuesta global (TRG) del 67% (remisiones completas [RC] del 7%), con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 10 meses y una mediana de supervivencia global (SG) de 21 meses[142]. El uso de regímenes con combinaciones de quimioterapia más intensivas, como hiper-CVAD +/- rituximab o basados en platino, no ha demostrado mejorar estos resultados y se asocia a una elevada toxicidad hematológica e infecciosa[144-148]. Debido a que la duración de la respuesta con quimioterapia es corta, se han propuesto estrategias de consolidación de la respuesta con trasplante de progenitores hematopoyéticos, tanto autólogo como alogénico en estos pacientes[149-152]. No obstante, la mayoría de los pacientes con SR de tipo LBDCG no son aptos o no consiguen una respuesta adecuada para proceder al trasplante[137]. Más allá del trasplante de progenitores hematopoyéticos, los datos preliminares disponibles de la terapia CAR-T en el SR sugieren que podría ser un tratamiento eficaz en los pacientes con SR, aunque estos estudios incluyen todavía un número de pacientes y seguimiento limitado[153-157].

Con la intención de mejorar los pobres resultados obtenidos con los esquemas de iQMT, se están evaluando nuevos agentes, solos o en combinación, como opciones terapéuticas para los pacientes con SR. Los iBTK como ibrutinib o acalabrutinib muestran una actividad limitada en monoterapia y se están evaluando en combinación[158-160]. Actualmente se está evaluando la combinación de acalabrutinib con R-CHOP en un estudio fase 2[161]. Pirtobrutinib, un inhibidor de BTK no covalente, ha mostrado también datos preliminares prometedores, con una TRG del 67%, en 15 pacientes con SR incluidos en el estudio fase 1/2 BRUIN[110]. Por otro lado, venetoclax ha sido evaluado en combinación con R-EPOCH, obteniendo una TRG del 62% y de RC del 50%, con una mediana de SLP de 10,1 meses en 26 pacientes con SR, a pesar de las toxicidades esperadas de esta combinación[162].

Más allá de los inhibidores de BTK y BCL2, también se están evaluando los inhibidores de PD1 y PD-L1 en los pacientes con SR, en parte debido a la mayor expresión de PD-1 en las células T y en las células del SR, en comparación con el LBDCG NOS[163]. A pesar de que su uso en monoterapia ha obtenido una eficacia limitada en pacientes con SR[164,165], su uso está siendo evaluado en diferentes combinaciones, incluyendo iBTK y venetoclax[166,167].

Finalmente, los datos iniciales disponibles sobre el uso de anticuerpos biespecíficos en los pacientes con SR son prometedores, aunque todavía preliminares y con un número limitado de pacientes tratados hasta el momento[166,168-171].

Algoritmo 3. Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con SR



- Ante la sospecha clínica (síntomas B, crecimiento rápido de ganglios asimétricos) y/o analítica (LDH en aumento, hipercalcemia) de SR, se debe realizar un estudio de imagen con PET/TAC, y en caso de lesiones hipercaptantes (SUVmáx ≥5), realizar una biopsia guiada de la región más intensa para confirmar el diagnóstico de SR y descartar otras posibles causas (segundas neoplasias, infecciones o LLC acelerada).
- En los pacientes con SR tipo LBDCG donde exista relación clonal con la LLC (el escenario más frecuente), se debería considerar su inclusión en ensayos clínicos, debido a los resultados claramente subóptimos de las combinaciones de iQMT actuales, y se debería considerar consolidar la respuesta con un trasplante alogénico en función de la edad y características del paciente. Si la posibilidad de ensayo clínico no está disponible, se recomienda un tratamiento de primera línea basado en R-CHOP y considerar una consolidación posterior.

- Para el tratamiento de primera línea de los pacientes con SR tipo LBDCG sin relación clonal, se propone tratar al SR como un LBDCG *de novo* (es decir, R-CHOP como primera línea, reservando el trasplante de progenitores hematopoyéticos solo en caso de falta de respuesta o recidiva tras R-CHOP).
- En cuanto al SR del subtipo LH, el tratamiento se basa en los regímenes establecidos para este tipo de linfoma, siendo ABVD el régimen más utilizado.

11.3 Profilaxis y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2

Los pacientes con LLC se caracterizan por un tener un sistema inmune disfuncional derivado de una progresiva desregulación inmunitaria que afecta a todos los niveles (inmunidad humoral con hipogammaglobulinemia, inmunidad celular con alteraciones cualitativas y cuantitativas en linfocitos B y T, así como alteraciones de la inmunidad innata), y que empeora a lo largo de la evolución de la enfermedad. Además, el propio tratamiento para la LLC puede deteriorar aún más esta situación de inmunodeficiencia facilitando la susceptibilidad a infecciones en estos pacientes[172-174]. Es por ello que los pacientes con LLC deben considerarse con un alto riesgo de infección por SARS-CoV-2, con mayor probabilidad de desarrollar COVID-19 grave, con tasas de hospitalización y mortalidad mayores que la población general, especialmente en la era previa a la introducción y generalización de la vacuna. En ese primer momento de la pandemia, factores como la edad, las comorbilidades y la elevación de parámetros inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y el D-dímero en el momento de la infección, se relacionaron con tasas de mortalidad más elevadas[175-177].

11.3.1 Profilaxis pre-exposición

Actualmente, en un escenario en que la vacunación ya está implementada en toda la población, y asumiendo que ha impactado de forma muy positiva en los pacientes con LLC con reducción de la gravedad y mortalidad el COVID-19 respecto

a las primeras olas de la pandemia[178-180], la vacunación en esta población puede no ser una estrategia suficiente. Hay que considerar la presencia de varios factores que se asocian a una baja tasa de seroconversión tras la vacuna. Estos son: edad >70 años, hipogammaglobulinemia, tratamiento con anti-CD20 en los últimos 12 meses, tratamiento activo con iBTK o iBCL2, así como no estar en remisión completa de la LLC[178,181]. Aunque no está bien establecida cuál es la duración de la protección frente una posible reinfección o formas graves de COVID-19 tras las dosis de recuerdo, en la LLC se recomiendan revacunaciones periódicas[182]. Dado que la mayoría de los estudios estiman las tasas de seroconversión frente a vacunas basadas en ARNm en torno al 40-60% en la LLC, con porcentajes aún inferiores si el paciente ha recibido un anti-CD20 en el último año[183-185], se deben considerar medidas adicionales para minimizar el riesgo de reinfección o formas graves de COVID-19. En este contexto, se disponía de los anticuerpos monoclonales, concretamente en nuestro país, de la combinación tixagevimab/cilgavimab (Evusheld), que fue autorizado como profilaxis pre-exposición en pacientes con inmunosupresión severa/moderada en los que la vacunación no había sido posible o había sido ineficaz[186]. La eficacia de Evusheld en cuanto a la reducción de gravedad y mortalidad del virus se había podido demostrar también en una cohorte amplia de pacientes inmunodeprimidos[187] y estuvo autorizado también específicamente en España en los pacientes con LLC. Sin embargo, dada su progresiva pérdida de actividad según iban evolucionando las cepas víricas con las sucesivas olas, en el momento de elaboración de esta guía (enero 2024), este fármaco ya no está indicado como profilaxis pre-exposición. Actualmente, se encuentra en desarrollo en el marco de un ensayo clínico un nuevo anticuerpo combinado (AZD3152) con el objetivo de recuperar la eficacia sobre las cepas ómicron.

11.3.2 Tratamiento post-exposición

Si las medidas profilácticas fracasan y el paciente con LLC se infecta por SARS-CoV-2, el tratamiento activo a día de hoy se basa en los fármacos antivirales. En los pacientes con LLC, es fundamental instaurar un tratamiento de forma precoz y lo más intensivo posible, en cuanto se confirma la infección. Se debe iniciar tratamiento con antivirales como paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir)[188] o remdesivir[189], de forma temprana durante los primeros 5 días tras el diagnóstico de COVID-19. La elección de uno u otro antiviral se establecerá según la disponibilidad o no de administración hospitalaria o ambulatoria (remdesivir sólo puede administrarse de forma IV) y según las posibles interacciones farmacológicas de paxlovid con la medicación habitual del paciente. La mayoría de anticuerpos monoclonales aprobados ya no son útiles con las variantes de SARS-CoV-2 actualmente circulantes. De hecho, únicamente bebtelovimab, que no está aprobado en nuestro país, mantiene efecto neutralizante contra las subvariantes de ómicron BA.1 y BA.2. Hasta enero de 2024, no hay ningún anticuerpo monoclonal eficaz o disponible en nuestro medio, por lo que la base del tratamiento recae en el uso precoz de los fármacos antivirales.

Respecto al tratamiento de la LLC una vez se diagnostica el COVID-19, aunque no hay datos sólidos en este sentido, parece razonable suspender el tratamiento para la leucemia durante la infección y reiniciarlo una vez los síntomas de infección viral activa han desaparecido. No obstante, no hay una clara evidencia de cuándo es el momento concreto en que un paciente puede ser considerado "curado" del COVID-19 y esta decisión debe tomarse de forma individualizada. Algunos factores a considerar son el tiempo transcurrido desde el inicio de la infección, disponer de varias PCR negativas consecutivas, la presencia de anticuerpos neutralizantes, la actividad de la LLC y el tipo de tratamiento que estaba recibiendo para la LLC[190]. Por último, hay que considerar las posibles interacciones de los tratamientos dirigidos para la LLC y algunos antivirales, particularmente paxlovid:

- Interacciones de paxlovid con los iBTK*: las concentraciones de ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib pueden aumentar debido al efecto inhibidor del CYP3A por ritonavir, con un aumento de toxicidad de los iBTK, por lo que su coadministración debe evitarse. Hay que considerar antivirales alternativos o suspender los iBTK de forma temporal en los casos que la LLC esté bien controlada. Si no hay otra alternativa y deben administrarse de forma conjunta, hay que reducir la dosis de ibrutinib a 140 mg/día, de

acalabrutinib a 100 mg/24h y de zanubrutinib a 80 mg/día y seguir al paciente de forma estricta.

- Interacciones de paxlovid con venetoclax*: las concentraciones de venetoclax pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, aumentando la toxicidad de venetoclax (especialmente con aumento del riesgo de síndrome de lisis tumoral y esto sucede durante la fase de *ramp-up*). Por tanto, debe evitarse la coadministración de venetoclax con ritonavir. Hay que considerar antivirales alternativos o suspender venetoclax de forma temporal en los casos en que la LLC esté bien controlada. Si no hay otra alternativa y deben administrarse de forma conjunta, en aquellos pacientes que ya no están en fase de *ramp-up,* debe reducirse la dosis de venetoclax un 75%.

(*Estas y otras interacciones se pueden consultar en este link: https://www.drugs.com/drug_interactions.html).

12. ANEXOS

12.1 Clasificación de Rai modificada para el estadiaje de pacientes con LLC

Tabla 3.

Riesgo	Estadio	Descripción
Bajo	0	Linfocitosis en sangre o MO.
Intermedio	I	Linfocitosis y linfadenopatía.
	II	Linfocitosis con hepatomegalia o esplenomegalia, con o sin linfadenopatía.
Alto	III	Linfocitosis con anemia <11 g/dL de Hb, con o sin linfadenopatía o visceromegalias.
	IV	Linfocitosis con trombopenia <100 x 10^9/L con o sin linfadenopatía o visceromegalias.

12.2 Clasificación de Binet para el estadiaje de pacientes con LLC

Tabla 4.

Estadio	Descripción
A	Una o dos áreas ganglionares afectadas[a].
B	Más de tres áreas ganglionares afectadas[a].
C	Presencia de anemia (Hb <10 g/dL) o trombopenia (<100 x 10^9/L).

[a]Áreas ganglionares: cervicales, axilares, inguinales, bazo e hígado.

12.3 Índice pronóstico LLC-IPI

Tabla 5.

Predictores independientes de SG	Puntuación
Edad >65 años	1 punto
Estadio clínico >0	1 punto
del(17p) y/o mutaciones en *TP53*	4 puntos
IGHV no mutado	2 puntos
Beta 2 microglobulina >3,5 mg/dL	2 puntos

Tabla 6.

Grupo de riesgo	Factores de riesgo	SG a 5 años (%)
Bajo	0-1	93
Intermedio	2-3	79
Alto	4-6	64
Muy alto	7-10	23

12.4 Escala CIRS

Tabla 7.

Sistema y puntuación	0	1	2	3	4
Cardíaco					
Vascular					
Hematopoyético					
Respiratorio					
ORL y ocular					
Gastrointestinal superior					
Gastrointestinal inferior					
Hígado					
Renal					
Genitourinario					
Musculoesquelético					
Neurológico					
Endocrino/metabólico					
Psiquiátrico					
Puntuación total					

Puntuación: 0: sin problema; 1: problema actual leve o pasado; 2: problema asociado con discapacidad moderada, o morbilidad que requiere tratamiento de primera línea; 3: discapacidad constante/severa o problemas crónicos de difícil control. 4: problema extremadamente severo que requiere atención inmediata o insuficiencia orgánica terminal.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, *et al*. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745–60.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, *et al*. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375–90.
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, *et al*. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(1):23–33.
4. Pla C, Solans M, Ameijide A, *et al*. Incidence and survival of lymphoid neoplasms in Spain, 2002-2013: A population-based study from the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). Front Oncol. 2022;12:1046307.
5. https://www.cebm.net/. Accessed: 30 January 2024.
6. https://www.nccn.org. Accessed: 30 January 2024.
7. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, *et al*. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720–48.
8. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, *et al*. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):121–8.
9. Buhmann R, Kurzeder C, Rehklau J, *et al*. CD40L stimulation enhances the ability of conventional metaphase cytogenetics to detect chromosome aberrations in B-cell chronic lymphocytic leukaemia cells. Br J Haematol. 2002;118(4):968–75.
10. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, *et al*. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2000;343(26):1910–6.
11. Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, *et al*. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2006;107(2):742–51.
12. Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, Kern W, Haferlach T. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping. Leukemia. 2007;21(12):2442–51.
13. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, *et al*. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood. 2019;133(11):1205–16.
14. Baliakas P, Espinet B, Mellink C, *et al*. Cytogenetics in Chronic Lymphocytic Leukemia: ERIC Perspectives and Recommendations. Hemasphere. 2022;6(4):e707.
15. Knisbacher BA, Lin Z, Hahn CK, *et al*. Molecular map of chronic lymphocytic leukemia and its impact on outcome. Nat Genet. 2022;54(11):1664–74.

16. Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R, *et al*. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Nature. 2015;526(7574):519–24.
17. Mansouri L, Thorvaldsdottir B, Sutton LA, *et al*. Different prognostic impact of recurrent gene mutations in chronic lymphocytic leukemia depending on IGHV gene somatic hypermutation status: a study by ERIC in HARMONY. Leukemia. 2023;37(2):339–47.
18. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, *et al*. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. Leukemia. 2018;32(5):1070–80.
19. https://www.gbmh.es/home. Accessed: 30 January 2024.
20. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, *et al*. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. Clin Cancer Res. 2009;15(3):995–1004.
21. Zenz T, Häbe S, Denzel T, *et al*. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. Blood. 2009;114(13):2589–97.
22. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, *et al*. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood. 2014;123(21):3247–54.
23. Sharman J, Egyed M, Jurczak W, *et al*. Acalabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. Blood. 2023;142(Suppl 1):636. Abstract #636.
24. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, *et al*. S145: Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 study. Hemasphere. 2023;7(Suppl):e064430a.
25. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, *et al*. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(29):4473–9.
26. Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(11):684–701.
27. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94(6):1848–54.
28. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, *et al*. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2020;135(21):1859–69.
29. Abrisqueta P, Nadeu F, Bosch-Schips J, *et al*. From genetics to therapy: Unraveling the complexities of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia. Cancer Treat Rev. 2023;120:102619.
30. Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Gemenetzi K, *et al*. Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL. Blood. 2021;137(10):1365–76.
31. Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Chatzikonstantinou T, *et al*. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: the 2022 update of the recommendations by ERIC, the European Research Initiative on CLL. Leukemia. 2022;36(8):1961–8.
32. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, *et al*. BTKC481S-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2017;35(13):1437–43.
33. Bonfiglio S, Sutton LA, Ljungström V, *et al*. BTK and PLCG2 remain unmutated in one-third of patients with CLL relapsing on ibrutinib. Blood Adv. 2023;7(12):2794–806.
34. Brown J, Desikan S, Nguyen B, *et al*. Genomic Evolution and Resistance during Pirtobrutinib Therapy in Covalent BTK-Inhibitor (cBTKi) Pre-Treated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: Updated Analysis from the BRUIN Study. Blood. 2023;142(Suppl 1):326. Abstract #326.
35. Blombery P, Anderson MA, Gong J-N, *et al*. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancer Discov. 2019;9(3):342–53.
36. Rozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández JM, *et al*. Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. Blood. 1984;64(3):642–8.
37. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219–34.
38. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, *et al*. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48(1):198–206.
39. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, *et al*. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2007;109(11):4679–85.
40. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, *et al*. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2014;124(1):49–62.
41. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2016;17(6):779-790.
42. da Cunha-Bang C, Christiansen I, Niemann CU. The CLL-IPI applied in a population-based cohort. Blood. 2016;128(17):2181–3.
43. Rigolin GM, Cavallari M, Quaglia FM, *et al*. In CLL, comorbidities and the complex karyotype are associated with an inferior outcome independently of CLL-IPI. Blood. 2017;129(26):3495–8.
44. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Kay NE, Shanafelt TD. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2018;131(3):365–8.
45. Molica S, Giannarelli D, Levato L, Mirabelli R, Gentile M, Morabito F. Assessing time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia (CLL): a comparative performance analysis of five prognostic models with inclusion of CLL-international prognostic index (CLL-IPI). Leuk Lymphoma. 2017;58(7):1736–9.

46. Gentile M, Shanafelt TD, Mauro FR, *et al*. Comparison between the CLL-IPI and the Barcelona-Brno prognostic model: Analysis of 1299 newly diagnosed cases. Am J Hematol. 2018;93(2):E35–7.

47. Delgado J, Doubek M, Baumann T, *et al*. Chronic lymphocytic leukemia: A prognostic model comprising only two biomarkers (IGHV mutational status and FISH cytogenetics) separates patients with different outcome and simplifies the CLL-IPI. Am J Hematol. 2017;92(4):375–80.

48. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Shanafelt TD. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPI) in patients receiving chemoimmuno or targeted therapy: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2018;97(10):2005–8.

49. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, *et al*. Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy. Blood. 2021;138(Suppl 1):639. Abstract #639.

50. Moreno C, Greil R, Demirkan F, *et al*. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. Haematologica. 2022;107(9):2108–20.

51. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, *et al*. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. Blood. 2022;140(2):112–20.

52. Shadman M, Munir T, Roback T, *et al*. Zanubrutinib (ZANU) versus bendamustine + rituximab (BR) in patients (PTS) with teratment-naïve (TN) CLL/SLL: extended follow-up of the SEQUOIA study. Hematol Oncol. 2023;41(S2):235– 8. Abstract #154.

53. Fürstenau M, Ritgen M, Robrecht S, *et al*. First-Line Venetoclax Combinations in Fit Patients with CLL: 4-Year Follow-up and NGS-Based MRD Analysis from the Phase 3 GAIA/CLL13 Trial. Blood. 2023;142(Suppl 1):635. Abstract #635.

54. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, *et al*. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(9):1188–200.

55. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, *et al*. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. Blood. 2018;131(21):2357–66.

56. Itsara A, Sun C, Bryer E, *et al*. Long-Term Outcomes in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ibrutinib: 10-Year Follow-up of a Phase 2 Study. Blood. 2023;142(Suppl 1):201. Abstract #201.

57. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, *et al*. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. Br J Haematol. 2022;196(4):947–53.

58. Barr PM, Owen C, Robak T, *et al*. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2022;6(11):3440–50.

59. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, *et al*. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. 2018;379(26):2517–28.

60. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, *et al*. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2019;381(5):432–43.

61. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, *et al*. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021;39(31):3441–52.

62. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, *et al*. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. Blood. 2023;142(8):687–99.

63. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, *et al*. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;388(4):319–32.

64. Brown JR, Eichhorst BF, Lamanna N, *et al*. Extended Follow-up of ALPINE Randomized Phase 3 Study Confirms Sustained Superior Progression-Free Survival of Zanubrutinib Versus Ibrutinib for Treatment of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma (R/R CLL/SLL). Blood. 2023;142(Suppl 1):202. Abstract #202.

65. Roeker LE, DerSarkissian M, Ryan K, *et al*. Real-world comparative effectiveness of acalabrutinib and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2023;7(16):4291–301.

66. Ghia P, Wierda WG, Barr PM, *et al*. Relapse after First-Line Fixed Duration Ibrutinib + Venetoclax: High Response Rates to Ibrutinib Retreatment and Absence of BTK Mutations in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with up to 5 Years of Follow-up in the Phase 2 Captivate Study. Blood. 2023;142(Suppl 1):633. Abstract #633.

67. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, *et al*. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood. 2022;139(22):3278–89.

68. Niemann CU, Munir T, Moreno C, *et al*. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(12):1423–33.

69. Kater AP, Owen C, Moreno C, *et al*. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. NEJM Evid. 2022;1(7):EVIDoa2200006.

70. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, *et al*. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. J Clin Oncol. 2021;39(34):3853–65.

71. Munir T, Cairns DA, Bloor A, *et al*. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. New England Journal of Medicine. 2023;0(0):null.

72. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, *et al*. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;388(19):1739–54.

73. Burger JA, Sivina M, Jain N, *et al*. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2019;133(10):1011–9.

74. Moreno C, Munir T, Owen C, *et al*. First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): 55-Month Follow-up from the Glow Study. Blood. 2023;142(Suppl 1):634. Abstract #634.
75. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, *et al*. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9747):1164–74.
76. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, *et al*. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208–15.
77. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, *et al*. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):928–42.
78. Goede V, Fischer K, Engelke A, *et al*. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia. 2015;29(7):1602–4.
79. Tausch E, Schneider C, Yosifov D, *et al*. Genetic Markers and Outcome with Front Line Obinutuzumab Plus Either Chlorambucil or Venetoclax - Updated Analysis of the Cll14 Trial. Hematol Oncol. 2021;39(S2):62-64. Abstract #030.
80. Christensen BW, Zaha VG, Awan FT. Cardiotoxicity of BTK inhibitors: ibrutinib and beyond. Expert Rev Hematol. 2022;15(4):321–31.
81. Boriani G, Menna P, Morgagni R, Minotti G, Vitolo M. Ibrutinib and Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmias/Sudden Cardiac Death. Chemotherapy. 2023;68(2):61–72.
82. Bhat SA, Gambril J, Azali L, *et al*. Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. Blood. 2022;140(20):2142–5.
83. Brown JR, Byrd JC, Ghia P, *et al*. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. Haematologica. 2022;107(6):1335–46.
84. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, *et al*. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2016;374(4):311–22.
85. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, *et al*. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2014;370(11):997–1007.
86. Munir T, Brown JR, O'Brien S, *et al*. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol. 2019;94(12):1353–63.
87. Ghia P, Pluta A, Wach M, *et al*. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2020;38(25):2849–61.
88. Ghia P, Pluta A, Wach M, *et al*. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. Hemasphere. 2022;6(12):e801.
89. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, *et al*. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107–20.
90. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, *et al*. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. Blood. 2022;140(8):839–50.
91. Kater AP, Harrup R, Kipps TJ, *et al*. MURANO: Final 7 year follow up and retreatment analysis in venetoclax-rituximab (VenR)-treated patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). Hematological Oncology. 2023;41(S2):239–42. Abstract #156.
92. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, *et al*. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. Blood Adv. 2022;6(15):4553–7.
93. Harrup RA, Owen C, D'Rozario J, *et al*. Efficacy of Subsequent Novel Targeted Therapies, Including Repeated Venetoclax-Rituximab (VenR), in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Previously Treated with Fixed-Duration Venr in the Murano Study. Blood. 2020;136(Supplement 1):44–5. Abstract #3139.
94. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM, *et al*. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. Blood. 2020;135(25):2266–70.
95. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, *et al*. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. Blood. 2016;128(18):2199–205.
96. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, *et al*. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. Haematologica. 2018;103(5):874–9.
97. Awan FT, Schuh A, Brown JR, *et al*. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. Blood Adv. 2019;3(9):1553–62.
98. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, *et al*. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2021;106(9):2364–73.
99. Shadman M, Flinn IW, Levy MY, *et al*. Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. Lancet Haematol. 2023;10(1):e35–45.
100. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, *et al*. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2018;19(1):65–75.
101. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, *et al*. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. Ann Oncol. 2017;28(5):1050–6.

102. Roeker LE, Fox CP, Eyre TA, *et al*. Tumor Lysis, Adverse Events, and Dose Adjustments in 297 Venetoclax-Treated CLL Patients in Routine Clinical Practice. Clin Cancer Res. 2019;25(14):4264–70.

103. Eyre TA, Roeker LE, Fox CP, *et al*. The efficacy and safety of venetoclax therapy in elderly patients with relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2020;188(6):918–23.

104. Thompson MC, Mato AR. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia After Discontinuation of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. Hematol Oncol Clin North Am. 2021;35(4):793–806.

105. Hampel PJ, Cherng HJJ, Call TG, *et al*. Incidental Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia patients during temporary interruption of ibrutinib. Blood Adv. 2020;4(18):4508–11.

106. Barnea Slonim L, Ma S, Behdad A, Chen Q. Pseudo-Richter transformation of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma following ibrutinib interruption: a diagnostic pitfall. Br J Haematol. 2020;191(1):e22–5.

107. Wang H, Zhang W, Yang J, Zhou K. The resistance mechanisms and treatment strategies of BTK inhibitors in B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2021;39(5):605–15.

108. Perutelli F, Montalbano MC, Boccellato E, Coscia M, Vitale C. Beyond ibrutinib: novel BTK inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Curr Opin Oncol. 2022;34(6):757–67.

109. Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, *et al*. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. Blood. 2019;134(2):111–22.

110. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, *et al*. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021;397(10277):892–901.

111. Woyach JA, Brown JR, Ghia P, *et al*. Pirtobrutinib in Post-cBTKi CLL/SLL: ~30 Months Follow-up and Subgroup Analysis With/Without Prior BCL2i from the Phase 1/2 BRUIN Study. Blood. 2023;142(Suppl 1):325. Abstract #325.

112. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, *et al*. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. Clin Cancer Res. 2020;26(14):3589–96.

113. Lew TE, Tam CS, Seymour JF. How I treat chronic lymphocytic leukemia after venetoclax. Blood. 2021;138(5):361–9.

114. Simon F, Bohn JP. Next-Generation Sequencing-Optimal Sequencing of Therapies in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Curr Oncol Rep. 2023;25(10):1181–9.

115. Tournilhac O, van Gelder M, Eikema DJ, *et al*. The European landscape on allogeneic haematopoeietic cell transplantation in Chronic Lymphocytic Leukaemia between 2009 and 2019: a perspective from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2023;58(6):621–4.

116. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, *et al*. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. Lancet. 2023;402(10402):641–54.

117. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, *et al*. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in R/R CLL/SLL: 24-Month Median Follow-up of TRANSCEND CLL 004. Blood. 2023;142(Suppl 1):330. Abstract #330.

118. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, *et al*. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. J Clin Oncol. 2019;37(30):2722–9.

119. Hampel PJ, Rabe KG, Call TG, *et al*. Combined ibrutinib and venetoclax for treatment of patients with ibrutinib-resistant or double-refractory chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2022;199(2):239–44.

120. Aronson JH, Skånland SS, Roeker LE, Thompson MC, Mato AR. Approach to a patient with "double refractory" chronic lymphocytic leukemia: "Double, double toil and trouble" (Shakespeare). Am J Hematol. 2022;97(Suppl 2):S19–25.

121. Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. Am J Hematol. 2014;89(11):1055–62.

122. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. Haematologica. 2011;96(5):752–61.

123. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. Blood. 2021;137(10):1295–303.

124. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. Blood. 2021;137(10):1283–94.

125. Porpaczy E, Jäger U. How I manage autoimmune cytopenias in patients with lymphoid cancer. Blood. 2022;139(10):1479–88.

126. Noto A, Cassin R, Mattiello V, Reda G. The Role of Novel Agents in Treating CLL-Associated Autoimmune Hemolytic Anemia. J Clin Med. 2021;10(10):2064.

127. Ramadan RM, Alzaki A, Leitch HA. The Use of Novel Therapies Reduces the Risk of Autoimmune Complications in CLL: A Population-Based Study in British Columbia. Blood. 2022;140(Suppl 1):4148–9. Abstract #4149.

128. Varughese T, Taur Y, Cohen N, *et al*. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer. Clin Infect Dis. 2018;67(5):687–92.

129. De Back TR, Kater AP, Tonino SH. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: a concise review and treatment recommendations. Expert Rev Hematol. 2018;11(8):613–24.

130. Daniel A, Ghez D, Ravaiau C, *et al*. Ibrutinib as a treatment of hematologic autoimmune disorders in patients with indolent B-cell lymphoma. Eur J Haematol. 2022;109(6):719–27.

131. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, *et al*. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-1253.

132. Bruzzi JF, Macapinlac H, Tsimberidou AM, *et al*. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. J Nucl Med. 2006;47(8):1267–73.

133. Falchi L, Keating MJ, Marom EM, *et al*. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. Blood. 2014;123(18):2783–90.

134. Mauro FR, Chauvie S, Paoloni F, *et al*. Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease. Leukemia. 2015;29(6):1360–5.

135. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, *et al*. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2006;24(15):2343–51.

136. Wang Y, Tschautscher MA, Rabe KG, *et al*. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: experience of 204 patients from a single center. Haematologica. 2020;105(3):765–73.

137. Abrisqueta P, Delgado J, Alcoceba M, *et al*. Clinical outcome and prognostic factors of patients with Richter syndrome: real-world study of the Spanish Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (GELLC). Br J Haematol. 2020;190(6):854–63.

138. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, *et al*. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)-a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. Leukemia. 2021;35(1):169–76.

139. Elnair R, Ellithi M, Kallam A, Shostrom V, Bociek RG. Outcomes of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): an analysis of the SEER database. Ann Hematol. 2021;100(10):2513–9.

140. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, *et al*. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. Blood. 2011;117(12):3391–401.

141. Eyre TA, Clifford R, Bloor A, *et al*. NCRI phase II study of CHOP in combination with ofatumumab in induction and maintenance in newly diagnosed Richter syndrome. Br J Haematol. 2016;175(1):43–54.

142. Langerbeins P, Busch R, Anheier N, *et al*. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. Am J Hematol. 2014;89(12):E239-243.

143. Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, *et al*. A single-institution retrospective cohort study of first-line R-EPOCH chemoimmunotherapy for Richter syndrome demonstrating complex chronic lymphocytic leukaemia karyotype as an adverse prognostic factor. Br J Haematol. 2018;180(2):259–66.

144. Dabaja BS, O'Brien SM, Kantarjian HM, *et al*. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin (daunoXome), and dexamethasone (hyperCVXD) regimen in Richter's syndrome. Leuk Lymphoma. 2001;42(3):329–37.

145. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Cortes J, *et al*. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 2003;97(7):1711–20.

146. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, *et al*. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2008;26(2):196–203.

147. Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, *et al*. Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13(5):568–74.

148. Durot E, Michallet AS, Leprêtre S, Le QH, Leblond V, Delmer A. Platinum and high-dose cytarabine-based regimens are efficient in ultra high/high-risk chronic lymphocytic leukemia and Richter's syndrome: results of a French retrospective multicenter study. Eur J Haematol. 2015;95(2):160–7.

149. Herrera AF, Ahn KW, Litovich C, *et al*. Autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma-type Richter syndrome. Blood Adv. 2021;5(18):3528–39.

150. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, *et al*. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2012;30(18):2211–7.

151. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Stingo FE, *et al*. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Richter Syndrome: A Single-Center Experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18(1):e35–9.

152. El-Asmar J, Kharfan-Dabaja MA. Hematopoietic Cell Transplantation for Richter Syndrome. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(11):1938–44.

153. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, *et al*. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib. J Clin Oncol. 2017;35(26):3010–20.

154. Gauthier J, Hirayama AV, Purushe J, *et al*. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. Blood. 2020;135(19):1650–60.

155. Benjamini O, Shimoni A, Besser M, *et al*. Safety and Efficacy of CD19-CAR T Cells in Richter's Transformation after Targeted Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 2020;136(Suppl 1):40. Abstract #40.

156. Ortiz-Maldonado V, Frigola G, Español-Rego M, *et al*. Results of ARI-0001 CART19 Cells in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Transformation. Front Oncol. 2022;12:828471.

157. Kittai AS, Bond DA, William B, *et al*. Clinical activity of axicabtagene ciloleucel in adult patients with Richter syndrome. Blood Adv. 2020;4(19):4648–52.

158. Eyre TA, Schuh A, Wierda WG, *et al*. Acalabrutinib monotherapy for treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ACE-CL-001): analysis of the Richter transformation cohort of an open-label, single-arm, phase 1-2 study. Lancet Haematol. 2021;8(12):e912–21.

159. Lamar Z, Kennedy L, Kennedy B, *et al*. Ibrutinib and rituximab induced rapid response in refractory Richter syndrome. Clin Case Rep. 2015;3(7):615–7.

160. Jaglowski SM, Jones JA, Nagar V, *et al*. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. Blood. 2015;126(7):842–50.

161. Appleby N, Eyre TA, Cabes M, *et al*. The STELLAR trial protocol: a prospective multicentre trial for Richter's syndrome consisting of a randomised trial investigation CHOP-R with or without acalabrutinib for newly diagnosed RS and a single-arm platform study for evaluation of novel agents in relapsed disease. BMC Cancer. 2019;19(1):471.

162. Davids MS, Rogers KA, Tyekucheva S, *et al*. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. Blood. 2022;139(5):686–9.

163. Behdad A, Griffin B, Chen YH, *et al*. PD-1 is highly expressed by neoplastic B-cells in Richter transformation. Br J Haematol. 2019;185(2):370–3.

164. Armand P, Murawski N, Molin D, *et al*. Pembrolizumab in relapsed or refractory Richter syndrome. Br J Haematol. 2020;190(2):e117–20.

165. Rogers KA, Huang Y, Dotson E, *et al*. Use of PD-1 (PDCD1) inhibitors for the treatment of Richter syndrome: experience at a single academic centre. Br J Haematol. 2019;185(2):363–6.

166. Jain N, Senapati J, Thakral B, *et al*. A phase 2 study of nivolumab combined with ibrutinib in patients with diffuse large B-cell Richter transformation of CLL. Blood Adv. 2023;7(10):1958–66.

167. Younes A, Brody J, Carpio C, *et al*. Safety and activity of ibrutinib in combination with nivolumab in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1/2a study. Lancet Haematol. 2019;6(2):e67–78.

168. Guieze R, Ysebaert L, Roos-Weil D, *et al*. Blinatumomab for Patients with Richter's Syndrome: A Multicenter Phase 2 Trial from the Filo Group. Blood. 2021;138(Suppl 1):3570. Abstract #3570.

169. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, *et al*. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. J Clin Oncol. 2021;39(18):1959–70.

170. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, *et al*. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. J Clin Oncol. 2022;40(5):481–91.

171. Kater AP, Ye JC, Sandoval-Sus J, *et al*. Subcutaneous Epcoritamab in Patients with Richter's Syndrome: Early Results from Phase 1b/2 Trial (EPCORE CLL-1). Blood. 2022;140(Suppl 1):850-851. Abstract #851.

172. Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. Blood. 2015;126(5):573–81.

173. Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leis JF. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. Blood Rev. 2018;32(5):387–99.

174. Man S, Henley P. Chronic lymphocytic leukaemia: the role of T cells in a B cell disease. Br J Haematol. 2019;186(2):220–33.

175. Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, *et al*. Outcomes of COVID-19 in Patients with CLL: A Multicenter, International Experience. Blood. 2020;136(10):1134-1143.

176. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, *et al*. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. Leukemia. 2020;34(9):2354-2363.

177. Muntañola A, Villacampa G, Hernández-Rivas JÁ, *et al*. Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2 infection in admitted patients with chronic lymphocytic leukemia from a single European country. Exp Hematol Oncol. 2020;9(1):37.

178. Roeker LE, Eyre TA, Thompson MC, *et al*. COVID-19 in patients with CLL: improved survival outcomes and update on management strategies. Blood. 2021;138(18):1768–73.

179. Niemann CU, da Cunha-Bang C, Helleberg M, Ostrowski SR, Brieghel C. Patients with CLL have a lower risk of death from COVID-19 in the Omicron era. Blood. 2022;140(5):445–50.

180. El-Ashwah S, Salmanton-García J, *et al*. The mortality of COVID-19 in CML patients from 2020 until 2022: results from the EPICOVIDEHA survey. Leuk Lymphoma. 2024;65(2):199-208.

181. Herishanu Y, Rahav G, Levi S, *et al*. Efficacy of a third BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine dose in patients with CLL who failed standard 2-dose vaccination. Blood. 2022;139(5):678–85.

182. Langerbeins P, Hallek M. COVID-19 in patients with hematologic malignancy. Blood. 2022;140(3):236–52.

183. Jiménez M, Roldán E, Fernández-Naval C, *et al*. Cellular and humoral immunogenicity of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. Blood Adv. 2022;6(3):774–84.

184. Jiménez M, Fernández-Naval C, Navarro V, *et al*. Kinetics of cellular and humoral immunogenicity and effectiveness of SARS-CoV-2 booster vaccination in hematologic neoplasms. Am J Hematol. 2023;98(8):1204–13.

185. Andersson M, Wu J, Wullimann D, *et al*. Local and Systemic Immunity During Five Vaccinations Against SARS-CoV-2 in Zanubrutinib-Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. J Hematol. 2023;12(4):170–5.

186. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, *et al*. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2022;386(23):2188–200.

187. Nguyen Y, Flahault A, Chavarot N, *et al*. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients. Clin Microbiol Infect. 2022;28(12):1654.e1-1654.e4.

188. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, *et al*. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. Clin Infect Dis. 2023;76(3):e342–9.

189. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, *et al*. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(11):1048–57.

190. Buske C, Dreyling M, Alvarez-Larrán A, *et al*. Managing hematological cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO-EHA Interdisciplinary Expert Consensus. ESMO Open. 2022;7(2):100403.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Marta Crespo. *Ha recibido honorarios como ponente de AstraZeneca. Ha ejercido como asesor remunerado para Janssen. Ha recibido ayudas para investigación de Roche/Genentech, AstraZeneca, Takeda y Janssen.*

Ángeles Medina. *Ha recibido honorarios como ponente de Abbvie, AstraZeneca, Beigene y Janssen. Ha ejercido como asesor remunerado de Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Janssen y Lilly.*

Ana Muntañola*. Ha recibido honorarios como ponente de Janssen, AstraZeneca, Abbvie, Gilead, Incyte, Roche, Beigene y Lilly. Ha ejercido como asesor remunerado para Janssen, AstraZeneca, Abbvie, Gilead, Incyte y Beigene.*

Pau Abrisqueta*. Ha recibido honorarios como ponente de Janssen, Gilead, Roche, BMS, Incyte, Abbvie, AstraZeneca, Genmab, Beigene. Ha ejercido como asesor remunerado de Janssen, Roche, Genmab, BMS, Abbvie, Incyte, Regeneron, Beigene y AstraZeneca.*

Miguel Alcoceba*. Ha recibido honorarios como ponente de Janssen. Ha ejercido como asesor remunerado para Janssen.*

Francesc Bosch*. Ha recibido honorarios como ponente de BMS, Gilead, AstraZeneca, Abbvie, Roche, Janssen, Novartis, Takeda, Kite, Lilly, BeiGene y MSK. Ha ejercido como asesor remunerado para BMS, Gilead, AstraZeneca, Abbvie, Roche, Janssen, Novartis, Takeda, Kite, Lilly, BeiGene, TG Therapeutics, Advantage y Allogene. Ha recibido ayudas para investigación de BMS, AstraZeneca, Abbvie, roche, Janssen, Novartis y Takeda.*

Julio Delgado. *Sin conflictos de interés.*

Javier de la Serna. *Ha recibido honorarios como ponente de Abbvie, AstraZeneca, GSK. Ha ejercido como asesor remunerado para Abbvie, AstraZeneca, Janssen.*

Blanca Espinet*. Ha recibido honorarios como ponente de AstraZeneca, Janssen.*

Marcos González. *Ha recibido honorarios como ponente de Janssen, Gilead, Roche, BMS, Novartis, Abbvie, AstraZeneca. Ha ejercido como asesor remunerado de Janssen, Roche, GSK, Abbvie, AstraZeneca, Lilly, Gilead. Ha recibido ayudas para investigación de Janssen, Gilead.*

José Ángel Hernández-Rivas. *Ha recibido honorarios como ponente de Janssen, Roche, Abbie, Gilead, AstraZeneca, Beigene y Lilly. Ha ejercido como asesor remunerado para Janssen, Roche, Abbvie y AstraZeneca. Ha recibido ayudas para la investigación de Janssen.*

Javier Loscertales. *Ha recibido honorarios como ponente de Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Janssen, Novartis, Pfizer. Ha ejercido como asesor remunerado de Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Janssen, Lilly, MSD.*

Ángel Ramírez. *Ha recibido honorarios como ponente de Janssen, BMS, Novartis, Incyte, Roche, Amgen, GSK, Abbvie, AstraZeneca, Sanofi. Ha ejercido como asesor remunerado para Janssen, BMS, Novartis, Incyte, Roche, Amgen, GSK, Abbvie, AstraZeneca, EUSA Pharma, Lilly, Incyte, Gilead. Sanofi. Ha recibido ayudas para investigación de Janssen, BMS.*

Alicia Serrano. *Sin conflictos de interés.*

Mª José Terol. *Ha recibido honorarios como ponente de Janssen, Gilead, Roche, BMS, Novartis, Incyte, Abbvie, AstraZeneca, Takeda. Ha ejercido como asesor remunerado para Janssen, Incyte, Roche, Amgen, GSK, Abbvie, AstraZeneca, Lilly, Gilead. Ha recibido ayudas para investigación de Janssen, Gilead.*

Lucrecia Yáñez. *Ha recibido honorarios como ponente de Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Gilead/Kite, Janssen, Novartis, MSD, Pfizer y Roche. Ha ejercido como asesor remunerado de Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Gilead/Kite, Janssen, Lilly. Ha recibido ayudas para investigación de Janssen.*

GELLC
Grupo Español de
Leucemia Linfocítica Crónica